COMPUESTOS DERIVADOS DE HETEROCICLIL/HETEROARIL/AMINOÁCIDO-(5,6,7,8-TETRAHIDRO-1,8-NAFTIRIDIN-2-IL) COMO INHIBIDORES DE LA INTEGRINA AVB6 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la solicitud de patente provisional estadounidense núm. 62/742 901, presentada el 8 de octubre de 2018, cuyo contenido completo se incorpora en la presente como referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta descripción se refiere en general a agentes terapéuticos que pueden ser útiles como inhibidores de la integrina αvβ6. Los agentes terapéuticos se pueden usar en el tratamiento o tratamiento profiláctico de la fibrosis, como la fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y la neumonía intersticial inespecífica (NSIP).

ANTECEDENTES

La fibrosis, una característica patológica de muchas enfermedades, es causada por una disfunción en la capacidad natural del cuerpo para reparar los tejidos dañados. Si no se trata, la fibrosis puede provocar la cicatrización de órganos vitales y causar daños irreparables y una posible insuficiencia orgánica.

Los pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) pueden progresar de esteatosis simple a esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y luego fibrosis. Si bien la fibrosis hepática es reversible en sus etapas iniciales, la fibrosis hepática progresiva puede provocar cirrosis.

La fibrosis en el riñón, caracterizada por glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial, es la manifestación común final de una amplia variedad de enfermedades renales crónicas (CKD). Independientemente de las causas iniciales, la CKD progresiva a menudo da como resultado una cicatrización tisular generalizada que conduce a la destrucción del parénquima renal e insuficiencia renal terminal, una afección devastadora que requiere diálisis o reemplazo renal.

La esclerodermia abarca un espectro de afecciones complejas y variables que se caracterizan principalmente por fibrosis, alteraciones vasculares y autoinmunidad. El espectro de trastornos de la esclerodermia comparte la característica común de la fibrosis, lo que provoca el endurecimiento o engrosamiento de la piel. En algunos pacientes, este endurecimiento ocurre solo en áreas limitadas, pero, en otros, puede extenderse a otros órganos importantes.

Después de un infarto de miocardio, la remodelación estructural cardíaca se asocia con una reacción inflamatoria, lo que da como resultado la formación de una cicatriz en el sitio del infarto. Esta formación de cicatriz es el resultado de la deposición de tejido fibrótico que puede conducir a una función cardíaca reducida y la alteración de la actividad eléctrica dentro del corazón.

La enfermedad de Crohn es una enfermedad crónica de etiología desconocida que tiende a progresar incluso en el marco de un tratamiento médico o quirúrgico. La fibrosis intestinal es una de las complicaciones más comunes de la enfermedad de Crohn, que da como resultado la formación de estenosis en el intestino delgado y el colon.

La fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es una enfermedad crónica, progresiva y fibrosante de etiología desconocida, que se presenta en adultos y se limita a los pulmones. En la IPF, el tejido pulmonar se vuelve más grueso y rígido y presenta más cicatrices. A medida que la fibrosis pulmonar progresa, se vuelve más difícil para los

pulmones transferir oxígeno al torrente sanguíneo y los órganos no reciben el oxígeno necesario para funcionar adecuadamente. La IPF afecta actualmente a aproximadamente 200,000 personas en los EE. UU., lo que da como resultado 40 000 muertes por año. Los pacientes diagnosticados con IPF experimentan una disnea progresiva y, finalmente, una insuficiencia respiratoria completa.

La colangitis biliar primaria (PBC), también conocida como cirrosis biliar primaria, es una enfermedad crónica del hígado que causa daño y fibrosis en el hígado. Es el resultado de una destrucción lenta y progresiva de las pequeñas vías biliares del hígado, lo que hace que la bilis y otras toxinas se acumulen en el hígado, una afección llamada colestasis. Con el tiempo, esto conduce a la cicatrización y la fibrosis tanto en el hígado como en el tracto biliar.

La neumonía intersticial inespecífica (NSIP) es un trastorno poco común que afecta el tejido que rodea y separa los diminutos sacos de aire de los pulmones. Estos sacos de aire, llamados alvéolos, son donde se produce el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre los pulmones y el torrente sanguíneo. La neumonía intersticial es una enfermedad en la que las paredes en forma de malla de los alvéolos se inflaman. La pleura (una capa delgada que protege y amortigua los pulmones y los lóbulos individuales de los pulmones) también podría inflamarse. Hay dos formas principales de NSIP: celular y fibrótica. La forma celular está definida principalmente por la inflamación de las células del intersticio. La forma fibrótica está definida por el engrosamiento y la cicatrización del tejido pulmonar. Esta cicatrización se conoce como fibrosis y es irreversible. Cuando el tejido pulmonar se espesa o se cicatriza, no funciona con tanta eficacia. La respiración se vuelve menos eficiente y hay niveles más bajos de oxígeno en la sangre. (Kim *et al*., Proc. Am. Thorac. Soc. (2006) 3:285-292; Lynch, D., Radiology (2001) 221:583-584; Kinder *et al*., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2007) 176:691-697).

Los tratamientos disponibles son escasos, ya que actualmente no hay opciones en el mercado que hayan demostrado tener un efecto sobre la supervivencia o la sintomatología del paciente a largo plazo. Sigue existiendo la necesidad de un tratamiento para las enfermedades fibróticas.

La integrina αvβ6 se expresa en células epiteliales y se fija al péptido asociado a la latencia del factor de crecimiento transformante β1 (TGFβ1) y media la activación de TGFβ1. Su nivel de expresión aumenta significativamente después de una lesión en el pulmón y los colangiocitos, y cumple un papel *in vivo* fundamental en la fibrosis tisular. Los niveles elevados también están asociados con un aumento de la mortalidad en pacientes con IPF y NSIP.

La colangitis esclerosante primaria (PSC) implica inflamación de las vías biliares y fibrosis que las destruye. El impedimento resultante para el flujo de bilis a los intestinos puede provocar cirrosis hepática y complicaciones posteriores tales como insuficiencia hepática y cáncer de hígado. La expresión de αvβ6 está elevada en el hígado y las vías biliares de los pacientes con PSC.

La presente descripción proporciona inhibidores de la integrina αvβ6 que pueden ser útiles para el tratamiento de la fibrosis.

COMPENDIO

Se describen compuestos de aminoácidos que son inhibidores de la integrina αvβ6, composiciones que contienen estos compuestos y métodos para tratar enfermedades mediadas por la integrina αvβ6, tales como una enfermedad fibrótica.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, o una sal de este (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de este), como se detalla en la presente.

Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este detallada en la presente, o una sal de este (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de este) y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar una afección o enfermedad fibrótica en un individuo (tal como un humano) que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este detallada en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la afección o enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dérmica o gastrointestinal. En otras modalidades, la afección o enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar inducida por radiación, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis inducida por enfermedad hepática alcohólica, síndrome de Alport, colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria (también conocida como cirrosis biliar primaria), enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, esclerodermia (también conocida como esclerosis sistémica), nefropatía diabética, enfermedad renal diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad renal crónica y enfermedad de Crohn.

En otro aspecto, se proporciona un método para retrasar el inicio y/o el desarrollo de una afección o enfermedad fibrótica en un individuo (tal como un humano) que está en riesgo de desarrollar una afección o enfermedad fibrótica que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este detallada en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es fibrosis pulmonar, hepática, renal, cardíaca, dérmica o gastrointestinal. En otras modalidades,

la afección o enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar inducida por radiación, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis inducida por enfermedad hepática alcohólica, síndrome de Alport, colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria (también conocida como cirrosis biliar primaria), enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, esclerodermia (también conocida como esclerosis sistémica), nefropatía diabética, enfermedad renal diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad renal crónica y enfermedad de Crohn.

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este detallada en la presente, o una composición farmacéutica de este, para el tratamiento de una enfermedad fibrótica.

También se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este detallada en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la producción de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad fibrótica.

Se proporciona además un kit que comprende un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este detallada en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el kit comprende instrucciones de uso de acuerdo con un método descrito en la presente, tal como un método para tratar una enfermedad fibrótica en un individuo.

En otro aspecto, se proporciona un método para elaborar un compuesto de la fórmula (I) o cualquier variación de este. También se proporcionan intermediarios de compuestos útiles en la síntesis de un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este.

Se entiende que los aspectos y variaciones descritos en la presente también incluyen aspectos y variaciones "que consisten" y/o "que consisten esencialmente en".

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **FIG.1**, **Tabla 2** muestra las estructuras químicas de varios compuestos descritos en la presente. La referencia a los números de compuesto en la tabla en algunos casos representa una forma estereoisomérica particular del número de compuesto, como resultará evidente a partir de la estructura química representada.

La **Figura 2**, **Tabla B-2**, muestra datos biológicos para diversos compuestos descritos en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La invención proporciona, entre otras cosas, compuestos de la fórmula (I) y variaciones de estos, composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula (I), y métodos de uso de tales compuestos y composiciones en el tratamiento de enfermedades fibróticas. También se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden sales de compuestos de la fórmula (I).

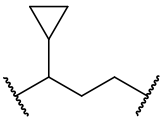
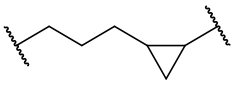
Definiciones

Para su uso en la presente, a menos que se indique claramente lo contrario, el uso de los términos "un", "una" y similares se refiere a uno o más.

La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en la presente incluye (y describe) modalidades que se refieren a ese valor o parámetro *per se*. Por ejemplo, una descripción que hace referencia a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Asimismo, la referencia a un valor "X" también incluye la descripción de "aproximadamente X".

A menos que se indique lo contrario, "alquilo", como se usa en la presente, incluye y se refiere a una cadena de hidrocarburo univalente lineal (es decir, no ramificada) o ramificada saturada o una combinación de estas, que tiene la cantidad designada de átomos de carbono (es decir, C_1-C_{10} significa de uno a diez átomos de carbono). Los grupos alquilo particulares son los que tienen de 1 a 20 átomos de carbono (un "C_1-C_{20} alquilo"), que tienen de 1 a 10 átomos de carbono (un "C_1-C_{10} alquilo"), que tienen de 6 a 10 átomos de carbono (un "C_6-C_{10} alquilo"), que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (un "C_1-C_6 alquilo"), que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (un "C_2-C_6 alquilo") o que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (un "C_1-C_4 alquilo"). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

"Alquileno", como se usa en la presente, se refiere a los mismos residuos que alquilo, pero que tienen bivalencia. Los grupos alquileno particulares son los que tienen de 1 a 20 átomos de carbono (un "C_1-C_{20} alquileno"), que tienen de 1 a 10 átomos de carbono (un "C_1-C_{10} alquileno"), que tienen de 6 a 10 átomos de carbono (un "C_6-C_{10} alquileno"), que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (un "C_1-C_6 alquileno"), de 1 a 5 átomos de carbono (un "C_1-C_5 alquileno"), de 1 a 4 átomos de carbono (un "C_1-C_4 alquileno") o de 1 a 3 átomos de carbono (un "C_1-C_3 alquileno"). Los ejemplos de alquileno incluyen, entre otros, grupos tales como metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), isopropileno ($-CH_2CH(CH_3)-$), butileno ($-CH_2(CH_2)_2CH_2-$), isobutileno ($-CH_2CH(CH_3)CH_2-$), pentileno ($-CH_2(CH_2)_3CH_2-$), hexileno ($-CH_2(CH_2)_4CH_2-$), heptileno ($-CH_2(CH_2)_5CH_2-$), octileno ($-CH_2(CH_2)_6CH_2-$) y similares. Se entiende que cuando el alquileno está sustituido (por ejemplo, con un grupo cicloalquilo), el sustituyente no es uno de los sitios de bivalencia. Por ejemplo, la

sustitución de propileno con ciclopropilo puede proporcionar  pero no proporciona  , en donde la línea ondulada denota un sitio de bivalencia.

A menos que se indique lo contrario, "alquenilo", como se usa en la presente, incluye y se refiere a una cadena de hidrocarburos univalente lineal (es decir, no ramificada) o ramificada insaturada o una combinación de estas, que tiene al menos un sitio de insaturación olefínica (es decir, que tiene al menos una porción de la fórmula C=C) y que tiene la cantidad designada de átomos de carbono (es decir, C_2-C_{10} significa de dos a diez átomos de carbono). Un grupo alquenilo puede tener configuraciones "cis" o "trans", o alternativamente configuraciones "E" o "Z". Los grupos alquenilo particulares son los que tienen de 2 a 20 átomos de carbono (un "C_2-C_{20} alquenilo"), que tienen de 6 a 10 átomos de carbono (un "C_6-C_{10} alquenilo"), que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (un "C_2-C_8 alquenilo"), que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (un "C_2-C_6 alquenilo") o que tienen de 2 a 4 átomos de carbono (un "C_2-C_4 alquenilo"). Los ejemplos de grupo alquenilo incluyen, de modo no taxativo, grupos tales como etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), 2-metilprop-1-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, buta-1,3-dienilo, 2-metilbuta-1,3-dienilo, pent-1-enilo, pent-2-enilo, hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo y similares.

"Alquenileno", como se usa en la presente, se refiere a los mismos residuos que alquenilo, pero que tienen bivalencia. Los grupos alquenileno particulares son los que tienen de 2 a 20 átomos de carbono (un "C_2-C_{20} alquenileno"), que tienen de 2 a 10 átomos de carbono (un "C_2-C_{10} alquenileno"), que tienen de 6 a 10 átomos de carbono ("C_6-C_{10} alquenileno"), que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (un "C_2-C_6 alquenileno"), de 2 a 4 átomos de carbono (un "C_2-C_4 alquenileno") o de 2 a 3 átomos de carbono (un

"C_2-C_3 alquenileno"). Los ejemplos de alquenileno incluyen, de modo no taxativo, grupos tales como etenileno (o vinileno) (-CH=CH-), propenileno (-CH=CHCH$_2$-), 1,4-but-1-enileno (-CH=CH-CH$_2$CH$_2$-), 1,4-but-2-enileno (-CH$_2$CH=CHCH$_2$-), 1,6-hex-1-enileno (-CH=CH-(CH$_2$)$_3$CH$_2$-) y similares.

A menos que se indique lo contrario, "alquinilo", como se usa en la presente, incluye y se refiere a una cadena de hidrocarburos univalente lineal (es decir, no ramificada) o ramificada insaturada o una combinación de estas, que tiene al menos un sitio de insaturación acetilénica (es decir, que tiene al menos una porción de la fórmula C≡C) y que tiene la cantidad designada de átomos de carbono (es decir, C_2-C_{10} significa de dos a diez átomos de carbono). Los grupos alquinilo particulares son los que tienen de 2 a 20 átomos de carbono (un "C_2-C_{20} alquinilo"), que tienen de 6 a 10 átomos de carbono (un "C_6-C_{10} alquinilo"), que tienen de 2 a 8 átomos de carbono (un "C_2-C_8 alquinilo"), que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (un "C_2-C_6 alquinilo") o que tienen de 2 a 4 átomos de carbono (un "C_2-C_4 alquinilo"). Los ejemplos de grupo alquinilo incluyen, de modo no taxativo, grupos tales como etinilo (o acetilenilo), prop-1-inilo, prop-2-inilo (o propargilo), but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo y similares.

"Alquinileno", como se usa en la presente, se refiere a los mismos residuos que alquinilo, pero que tienen bivalencia. Los grupos alquinileno particulares son los que tienen de 2 a 20 átomos de carbono (un "C_2-C_{20} alquinileno"), que tienen de 2 a 10 átomos de carbono (un "C_2-C_{10} alquinileno"), que tienen de 6 a 10 átomos de carbono ("C_6-C_{10} alquinileno"), que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (un "C_2-C_6 alquinileno"), de 2 a 4 átomos de carbono (un "C_2-C_4 alquinileno") o de 2 a 3 átomos de carbono (un "C_2-C_3 alquinileno"). Los ejemplos de alquinileno incluyen, de modo no taxativo, grupos tales como etinileno (o acetilenileno) (-C≡C-), propinileno (-C≡CCH$_2$-) y similares.

A menos que se indique lo contrario, "cicloalquilo", como se usa en la presente, incluye y se refiere a estructuras de hidrocarburo univalentes cíclicas saturadas, que

tienen la cantidad designada de átomos de carbono (es decir, C_3-C_{10} significa de tres a diez átomos de carbono). El cicloalquilo puede consistir en un anillo, tal como ciclohexilo, o múltiples anillos, tales como adamantilo. Un cicloalquilo que comprende más de un anillo puede estar fusionado, espiro o en puente, o combinaciones de estos. Los grupos cicloalquilo particulares son los que tienen de 3 a 12 átomos de carbono anulares. Un cicloalquilo preferido es un hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono anulares (un "C_3-C_8 cicloalquilo"), que tiene de 3 a 6 átomos de carbono anulares (un "C_3-C_6 cicloalquilo") o que tiene de 3 a 4 átomos de carbono anulares (un "C_3-C_4 cicloalquilo"). Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y similares.

Como se usa en la presente, "cicloalquileno" se refiere a los mismos residuos que cicloalquilo, pero que tienen bivalencia. El cicloalquileno puede consistir en un anillo o múltiples anillos que pueden estar condensados, espiro o en puente, o combinaciones de estos. Los grupos cicloalquileno particulares son los que tienen de 3 a 12 átomos de carbono anulares. Un cicloalquileno preferido es un hidrocarburo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono anulares (un "C_3-C_8 cicloalquileno"), que tiene de 3 a 6 átomos de carbono (un "C_3-C_6 cicloalquileno") o que tiene de 3 a 4 átomos de carbono anulares (un "C_3-C_4 cicloalquileno"). Los ejemplos de cicloalquileno incluyen, de modo no taxativo, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, cicloheptileno, norbornileno y similares. Un cicloalquileno puede unirse a las estructuras restantes a través del mismo átomo de carbono del anillo (por ejemplo, 1,1-ciclopropileno) o átomos de carbono del anillo diferentes (por ejemplo, 1,2-ciclopropileno). Cuando un cicloalquileno se une a las estructuras restantes a través de dos átomos de carbono del anillo diferentes, los enlaces de conexión pueden ser cis o trans entre sí (por ejemplo, *cis*-1,2-ciclopropileno o *trans*-1,2-ciclopropileno). Si no se especifican los puntos de unión, la porción puede incluir cualquier unión químicamente posible. Por ejemplo,

ciclopropileno puede indicar 1,1-ciclopropileno o 1,2-ciclopropileno (por ejemplo, cis-1,2-ciclopropileno, trans-1,2-ciclopropileno, o una mezcla de estos), o una mezcla de estos.

A menos que se indique lo contrario, "cicloalquenilo", como se usa en la presente, incluye y se refiere a una estructura de hidrocarburos univalente no aromática cíclica insaturada, que tiene al menos un sitio de insaturación olefínica (es decir, que tiene al menos una porción de la fórmula C=C) y que tiene la cantidad designada de átomos de carbono (es decir, C_3-C_{10} significa de tres a diez átomos de carbono). El cicloalquenilo puede consistir en un anillo, tal como ciclohexenilo, o múltiples anillos, tales como norbornenilo. Un cicloalquenilo preferido es un hidrocarburo cíclico insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono anulares (un "C_3-C_8 cicloalquenilo"). Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, de modo no taxativo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, norbornenilo y similares.

Como se usa en la presente, "cicloalquenileno" se refiere a los mismos residuos que cicloalquenilo, pero que tienen bivalencia.

"Arilo" o "Ar", como se usa en la presente, se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo), cuyos anillos condensados son carbocíclicos y pueden ser aromáticos o no aromáticos, siempre que al menos un anillo en la estructura de múltiples anillos condensados sea aromático. Los grupos arilo particulares son los que tienen de 6 a 14 átomos de carbono anulares (un "C_6-C_{14} arilo"). Un grupo arilo que tiene más de un anillo donde al menos un anillo no es aromático puede estar conectado a la estructura parental en una posición de anillo aromático o en una posición de anillo no aromático. En una variación, un grupo arilo que tiene más de un anillo donde al menos un anillo no es aromático está conectado a la estructura parental en una posición de anillo aromático.

"Arileno", como se usa en la presente, se refiere a los mismos residuos que arilo, pero que tienen bivalencia. Los grupos arileno particulares son los que tienen de 6 a 14 átomos de carbono anulares (un "C_6-C_{14} arileno").

"Heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo cíclico aromático insaturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono anulares y al menos un heteroátomo anular, que incluye, de modo no taxativo, heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heteroarilo puede tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo, furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizinilo, benzotienilo) cuyos anillos condensados pueden ser carbocíclicos o pueden contener uno o más heteroátomos anulares y que pueden ser aromáticos o no, siempre que al menos un anillo en la estructura de múltiples anillos condensados sea aromático y contenga al menos un heteroátomo anular. Los grupos heteroarilo particulares son anillos de 5 a 14 miembros que tienen de 1 a 12 átomos de carbono anulares y de 1 a 6 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, anillos de 5 a 10 miembros que tienen de 1 a 8 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o anillos de 5, 6 o 7 miembros que tienen de 1 a 5 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una variación, los grupos heteroarilo particulares son anillos de 5, 6 o 7 miembros aromáticos monocíclicos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En otra variación, los grupos heteroarilo particulares son anillos aromáticos policíclicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono anulares y de 1 a 6 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un grupo heteroarilo que tiene más de un anillo donde al menos un anillo no es aromático puede estar conectado a la estructura parental en una posición de anillo

aromático o en una posición de anillo no aromático. En una variación, un grupo heteroarilo que tiene más de un anillo donde al menos un anillo no es aromático está conectado a la estructura parental en una posición de anillo aromático. Un grupo heteroarilo puede estar conectado a la estructura parental en un átomo de carbono del anillo o un heteroátomo del anillo.

"Heteroarileno", como se usa en la presente, se refiere a los mismos residuos que heteroarilo, pero que tienen bivalencia.

"Heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo cíclico no aromático saturado o insaturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono anulares y de 1 a 6 heteroátomos anulares, tales como nitrógeno, azufre u oxígeno, y similares. Un grupo heterocíclico puede tener un solo anillo (por ejemplo, pirrolidinilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, decahidroisoquinolin-1-ilo), cuyos anillos condensados pueden ser aromáticos o no y que pueden ser carbocíclicos o contener uno o más heteroátomos anulares, pero que excluye los anillos heteroarilo. Un heterociclo que comprende más de un anillo puede estar fusionado, en puente o espiro, o cualquier combinación de estos. En los sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos fusionados pueden ser cicloalquilo o arilo, pero excluye los grupos heteroarilo. El grupo heterociclilo puede estar independientemente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Los grupos heterociclilo particulares son anillos de 3 a 14 miembros que tienen de 1 a 13 átomos de carbono anulares y de 1 a 6 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, anillos de 3 a 12 miembros que tienen de 1 a 11 átomos de carbono anulares y de 1 a 6 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, anillos de 3 a 10 miembros que tienen de 1 a 9 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, anillos de 3 a 8 miembros que

tienen de 1 a 7 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, o anillos de 3 a 6 miembros que tienen de 1 a 5 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una variación, heterociclilo incluye anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclicos que tienen de 1 a 2, 1 a 3, 1 a 4, 1 a 5 o 1 a 6 átomos de carbono anulares y de 1 a 2, 1 a 3 o 1 a 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En otra variación, heterociclilo incluye anillos no aromáticos policíclicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono anulares y de 1 a 6 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

"Heterociclileno", como se usa en la presente, se refiere a los mismos residuos que heterociclilo, pero que tienen bivalencia.

"Halo" o "halógeno" se refiere a elementos de la serie del grupo 17 que tienen un número atómico de 9 a 85. Los grupos halo preferidos incluyen los radicales de flúor, cloro, bromo y yodo. Cuando un residuo está sustituido por uno o más halógenos, se puede denominar usando el prefijo "halo", por ejemplo, haloarilo, haloalquilo, etc. se refieren a arilo y alquilo sustituido por uno o más grupos halo, que en el caso de dos o más grupos halo pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Cuando un residuo está sustituido por más de un halógeno, se puede hacer referencia a este mediante el uso de un prefijo correspondiente a la cantidad de porciones halógeno unidas, por ejemplo, dihaloarilo, dihaloalquilo, trihaloarilo, etc., se refieren a arilo y alquilo sustituido por dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser el mismo halógeno, pero no necesariamente; por lo tanto, 4-cloro-3-fluorofenilo está dentro del alcance de dihaloarilo. Un grupo alquilo en el que cada hidrógeno está reemplazado con un grupo halo se denomina "perhaloalquilo". Un haloalquilo preferido, por ejemplo, grupo perhaloalquilo es trifluorometilo ($-CF_3$). De manera similar, "perhaloalcoxi" se refiere a

un grupo alcoxi en el que un halógeno ocupa el lugar de cada H en el hidrocarburo que forma la porción alquilo del grupo alcoxi. Un ejemplo de un grupo perhaloalcoxi es trifluorometoxi ($–OCF_3$).

"Carbonilo" se refiere al grupo C=O.

"Tiocarbonilo" se refiere al grupo C=S.

"Oxo" se refiere a la porción =O.

"D" se refiere a deuterio (^2H).

"Boc" se refiere a *terc*- butiloxicarbonilo.

"Cbz" se refiere a carboxibencilo.

"HATU" se refiere a hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido.

"BOP" se refiere a hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio.

"PyBOP" se refiere a hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio.

"Opcionalmente sustituido", a menos que se especifique lo contrario, significa que un grupo puede no estar sustituido o estar sustituido por uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) de los sustituyentes enumerados para ese grupo, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En una modalidad, un grupo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. En otra modalidad, un grupo opcionalmente sustituido tiene dos sustituyentes. En otra modalidad, un grupo opcionalmente sustituido tiene tres sustituyentes. En otra modalidad, un grupo opcionalmente sustituido tiene cuatro sustituyentes. En algunas modalidades, un grupo opcionalmente sustituido tiene de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 3, de 2 a 4 o de 2 a 5 sustituyentes. En una modalidad, un grupo opcionalmente sustituido no está sustituido.

A menos que se indique claramente lo contrario, "un individuo", como se usa en la presente, se refiere a un mamífero, que incluye, entre otros, un primate, ser humano, bovino, caballo, felino, canino o roedor. En una variación, el individuo es un ser humano.

Como se usa en la presente, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluso resultados clínicos. A efectos de la invención, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, de modo no taxativo, uno o más de los siguientes: disminución de uno más de los síntomas que resultan de la enfermedad, disminución del alcance de la enfermedad, estabilización de la enfermedad (por ejemplo, prevención o retraso del empeoramiento de la enfermedad), prevención o retraso de la propagación de la enfermedad, retraso de la aparición o recidiva de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora del estado patológico, obtención de una remisión (ya sea parcial o total) de la enfermedad, disminución de la dosis de uno o más de otros medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, mejora del efecto de otro medicamento, retraso de la progresión de la enfermedad, aumento de la calidad de vida y/o prolongación de la supervivencia. También abarcada por "tratamiento" está la reducción de las consecuencias patológicas de la fibrosis. Los métodos de la invención contemplan uno o más cualesquiera de estos aspectos de tratamiento.

Como se usa en la presente, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que debería ser eficaz en una forma terapéutica dada. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede ser en una o más dosis, es decir, una dosis única o múltiples dosis pueden ser necesarias para lograr el criterio de valoración deseado del tratamiento. Una cantidad eficaz puede considerarse en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este), y se puede considerar que un único agente se administra en una cantidad eficaz si, junto con uno o más de otros

agentes, se puede lograr o se logra un resultado deseable. Las dosis adecuadas de cualquiera de los compuestos administrados conjuntamente pueden reducirse opcionalmente debido a la acción combinada (por ejemplo, efectos aditivos o sinérgicos) de los compuestos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o sal de este suficiente para producir un resultado terapéutico deseado.

Como se usa en la presente, "forma de dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosis unitarias, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en conjunto con el portador farmacéutico requerido. Las formas de dosis unitaria pueden contener un tratamiento único o conjunto.

Como se usa en la presente, la expresión "liberación controlada" se refiere a una formulación que contiene fármaco o una fracción de esta en la que la liberación del fármaco no es inmediata, es decir, con una formulación de "liberación controlada", la administración no da como resultado la liberación inmediata del fármaco en una acumulación a absorber. El término abarca formulaciones de depósito diseñadas para liberar gradualmente el compuesto farmacológico durante un período prolongado de tiempo. Las formulaciones de liberación controlada pueden incluir una amplia variedad de sistemas de administración farmacológica, que generalmente implican mezclar el compuesto farmacológico con portadores, polímeros u otros compuestos que tienen las características de liberación deseadas (por ejemplo, solubilidad dependiente o no dependiente del pH, diferentes grados de solubilidad en agua y similares) y formular la mezcla de acuerdo con la vía de administración deseada (por ejemplo, cápsulas recubiertas, depósitos implantables, soluciones inyectables que contienen cápsulas biodegradables y similares).

Como se usa en la presente, "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" o "aceptable desde el punto de vista farmacológico" significa un material que no es indeseable biológicamente o de otro modo, por ejemplo, el material puede incorporarse en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico indeseable significativo o sin interactuar de manera perjudicial con alguno de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Los portadores o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico han cumplido preferentemente con los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de producción y/o están incluidos en la Guía de ingredientes inactivos preparada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos.

Las "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" son aquellas sales que retienen al menos parte de la actividad biológica del compuesto libre (no sal) y que pueden administrarse como fármacos o productos farmacéuticos a un individuo. Por ejemplo, tales sales incluyen: (1) sales de adición ácida, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza con un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables que pueden usarse para preparar sales incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden prepararse *in situ* en el proceso de producción, o al hacer reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de ácido

o base libre con una base o ácido orgánico o inorgánico adecuado, respectivamente, y aislar la sal así formada durante la purificación posterior.

Como se usa en la presente, el término "excipiente" significa una sustancia inerte o inactiva que puede usarse en la producción de un fármaco o un producto farmacéutico, tal como un comprimido que contiene un compuesto de la invención como ingrediente activo. El término excipiente puede abarcar diversas sustancias, que incluyen, entre otras, cualquier sustancia utilizada como aglutinante, desintegrante, recubrimiento, coadyuvante de compresión/encapsulación, crema o loción, lubricante, soluciones para administración parenteral, materiales para comprimidos masticables, endulzante o saborizante, agente de suspensión/gelificante o agente de granulación en húmedo. Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, carbómeros, povidona, goma xantana, etc.; los recubrimientos incluyen, por ejemplo, ftalato de acetato de celulosa, etilcelulosa, goma gellan, maltodextrina, recubrimientos entéricos, etc.; los coadyuvantes de compresión/encapsulación incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, dextrosa, fructosa dc (dc = "directamente comprimible"), miel dc, lactosa (anhidra o monohidrato; opcionalmente en combinación con aspartamo, celulosa o celulosa microcristalina), almidón dc, sacarosa, etc.; los desintegrantes incluyen, por ejemplo, croscarmelosa sódica, goma gellan, glicolato de almidón sódico, etc.; las cremas o lociones incluyen, por ejemplo, maltodextrina, carrageninas, etc.; los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, etc.; los materiales para comprimidos masticables incluyen, por ejemplo, dextrosa, fructosa dc, lactosa (monohidrato, opcionalmente en combinación con aspartamo o celulosa), etc.; los agentes de suspensión/gelificantes incluyen, por ejemplo, carragenina, glicolato de almidón sódico, goma xantana, etc.; los endulzantes incluyen, por ejemplo, aspartamo, dextrosa, fructosa dc, sorbitol, sacarosa dc, etc.; y los agentes de granulación húmeda incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, maltodextrina, celulosa microcristalina, etc.

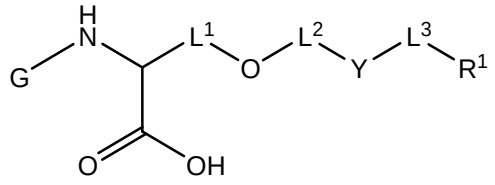
A menos que se indique lo contrario, "sustancialmente puro" significa una composición que no contiene más de 10 % de impureza, tal como una composición que comprende menos de aproximadamente 9 %, 7 %, 5 %, 3 %, 1 %, 0,5 % de impureza.

Se entiende que los aspectos y modalidades descritos en la presente como "que comprenden" incluyen modalidades "que consisten en" y "que consisten esencialmente en".

Cuando una composición se describe como "que consiste esencialmente en" los componentes enumerados, la composición contiene los componentes enumerados expresamente y puede contener otros componentes que no afecten sustancialmente a la enfermedad o afección que se está tratando, tales como trazas de impurezas. Sin embargo, la composición no contiene ningún otro componente que afecte sustancialmente a la enfermedad o afección que se está tratando aparte de aquellos componentes enumerados expresamente; o, si la composición contiene componentes adicionales distintos de los enumerados que afectan sustancialmente a la enfermedad o afección que se está tratando, la composición no contiene una concentración o cantidad suficiente de esos componentes adicionales para afectar sustancialmente a la enfermedad o afección que se está tratando. Cuando un método se describe como "que consiste esencialmente en" las etapas enumeradas, el método contiene las etapas enumeradas y puede contener otras etapas que no afectan sustancialmente a la enfermedad o afección que se está tratando, pero el método no contiene ninguna otra etapa que sustancialmente afecte la enfermedad o afección que se está tratando de manera diferente a las etapas enumerados expresamente.

Compuestos

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I)



(I)

una sal de este, en donde:

R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo opcionalmente sustituido por R^4, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo opcionalmente sustituido por R^4, 6-aminopiridin-2-ilo opcionalmente sustituido por R^4 o (piridin-2-il)amino opcionalmente sustituido por R^4;

G es $–C(O)R^2$ o R^3;

R^2 es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por R^{2a}, C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido por R^{2b}, heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido por R^{2c}, C_6-C_{14} arilo opcionalmente sustituido por R^{2d}, heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por R^{2e}, $–OR^{2f}$, o-$NR^{2g}R^{2h}$;

R^3 es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por R^{3a}, C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido por R^{3b}, heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido por R^{3c}, C_6-C_{14} arilo opcionalmente sustituido por R^{3d}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por R^{3e};

L^1 es C_2-C_4 alquileno opcionalmente sustituido por R^4;

L^2 es un enlace o C_1-C_3 alquileno opcionalmente sustituido por R^4;

L^3 es C_2-C_4 alquileno opcionalmente sustituido por R^4;

Y es un enlace o C_3-C_5 cicloalquileno opcionalmente sustituido por Y^a;

R^{2f} es C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^{2f} están independientemente sustituidos opcionalmente con R^{2i};

R^{2g} y R^{2h} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, o heteroarilo de 5 a 10

miembros, en donde el C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^{2g} y R^{2h} están independientemente sustituidos opcionalmente con R^{2j};

cada R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{2i}, R^{2j}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e} e Y^a es independientemente oxo o R^4;

cada R^4 es independientemente deuterio, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CN, -OR^5, -SR^5, -NR^6R^7, -NO_2, -C=NH(OR^5), -C(O)R^5, -OC(O)R^5, -C(O)OR^5, -C(O)NR^6R^7, -NR^5C(O)R^6, -NR^5C(O)OR^6, -NR^5C(O)NR^6R^7, -S(O)R^5, -S(O)$_2R^5$, -NR^5S(O)R^6, -NR^5S(O)$_2R^6$, -S(O)NR^6R^7, -S(O)$_2NR^6R^7$, o -P(O)(OR^5)(OR^6), en donde el C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^4 están independientemente opcionalmente sustituido por R^{4a};

cada R^{4a} es independientemente deuterio, halógeno, oxo, -OR^8, -NR^8R^9, -C(O)R^8, -C(O)OR^8, -NR^8C(O)OR^{10}, -CN, -S(O)R^8, -S(O)$_2R^8$, -P(O)(OR^8)(OR^9), C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_6-C_{14} arilo, o C_1-C_6 alquilo, en donde el heterociclilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_6-C_{14} arilo, y C_1-C_6 alquilo de R^{4a} están independientemente opcionalmente sustituidos por R^{4b};

cada R^{4b} es independientemente deuterio, oxo, -OH, -O(^{2}H), halógeno, o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, -OH, -O(^{2}H), u oxo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, deuterio, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o heterociclilo de 3 a 10 miembros, en donde el C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo

de 3 a 10 miembros de R^5 están cada uno independientemente opcionalmente sustituidos con R^{5a};

cada R^{5a} es independientemente halógeno, deuterio, oxo, -CN, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$, heterociclilo de 3 a 12 miembros, o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, -OH, $-O(^2H)$, uu oxo;

cada R^6 es independientemente hidrógeno, deuterio, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 6 miembros, en donde el C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 6 miembros de R^6 están independientemente opcionalmente por deuterio, halógeno, oxo, -CN, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, o C_1-C_6 alquilo independientemente opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, -OH, $-O(^2H)$, u oxo;

cada R^7 es independientemente hidrógeno, deuterio, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 6 miembros, en donde el C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros y heterociclilo de 3 a 6 miembros de R^7 están independientemente opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, oxo, -CN, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, o C_1-C_6 alquilo sustituido opcionalmente de manera independiente con deuterio, halógeno, -OH, $-O(^2H)$, u oxo;

o R^6 y R^7 se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, oxo, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, oxo -OH, o $-O(^2H)$;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, deuterio, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo, C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido por

deuterio, halógeno u oxo, o C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo;

cada R^9 es independientemente hidrógeno, deuterio, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo, C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo, o C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo;

cada R^{10} es independientemente hidrógeno, deuterio, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo, C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo, o C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, deuterio, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo, C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo, o C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo; y

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, deuterio, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo, C_2-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo, o C_2-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno u oxo;

o R^{11} y R^{12} se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido por deuterio, halógeno, oxo o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por deuterio, oxo o halógeno.

En una variación se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde el carbono que tiene las porciones CO_2H y N(H)G está en la configuración "*S*". En otra variación, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde el carbono que tiene las porciones CO_2H y N(H)G está en la configuración "*R*". También se incluyen mezclas de un compuesto de la fórmula (I), incluso mezclas

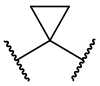
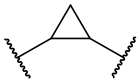
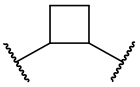
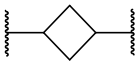
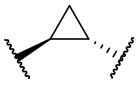
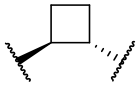
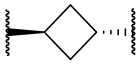
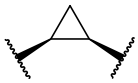
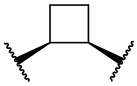
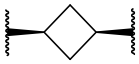
racémicas o no racémicas de un compuesto dado, y mezclas de dos o más compuestos de fórmulas químicas diferentes.

En las descripciones de la presente, se entiende que cada descripción, variación, modalidad o aspecto de una porción puede combinarse con cada descripción, variación, modalidad o aspecto de otras porciones de la misma manera que si todas y cada una de las combinaciones de descripciones se enumerasen específica e individualmente. Por ejemplo, cada descripción, variación, modalidad o aspecto proporcionado en la presente con respecto a G de la fórmula (I) puede combinarse con cada descripción, variación, modalidad o aspecto de L^1, L^2, Y, L^2 y/o R^1 de la misma manera que si todas las combinaciones estuviesen enumeradas específica e individualmente. También se entiende que todas las descripciones, variaciones, modalidades o aspectos de la fórmula (I), cuando corresponda, se aplican igualmente a otras fórmulas detalladas en la presente, y se describen igualmente, como si todas y cada una de las descripciones, variaciones, modalidades o aspectos estuviesen enumerados específica e individualmente. Por ejemplo, todas las descripciones, variaciones, modalidades o aspectos de la fórmula (I), cuando corresponda, se aplican igualmente a cualquiera de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), y (Vb-2) detalladas en la presente, y se describen igualmente, como si todas y cada una de las descripciones, variaciones, modalidades o aspectos estuviesen enumerados específica e individualmente.

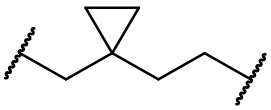
En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, L^1 es C_2-C_4 alquileno no sustituido. En una variación particular, L^1 es $–CH_2–CH_2–$, $–CH_2–CH_2–CH_2–$, o $–CH_2–CH_2–CH_2–CH_2–$. En otra variación, L^1 es $–CH_2–CH_2–$.

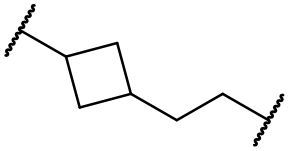
En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, $-L^2-$ es un enlace.

En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, -Y- es un enlace.

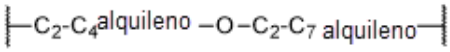
En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, -Y- es un C_3-C_4 cicloalquileno. En un aspecto, Y es un C_3 cicloalquileno. En otro aspecto, Y es un C_4 cicloalquileno. En una variación, el punto de unión del C_3-C_4 cicloalquileno a L^2 y L^3 es a través del mismo átomo de carbono (por ejemplo,  y). En otra variación, el punto de unión del C_3-C_4 cicloalquileno a L^2 y L^3 es a través de dos átomos de carbono diferentes (por ejemplo,  ,  , y ). En otra variación, cuando el punto de unión del C_3-C_4 cicloalquileno a L^2 y L^3 es a través de dos átomos de carbono diferentes, la estereoquímica introducida en el C_3-C_4 cicloalquileno es trans (por ejemplo,  ,  , y ). En otra variación, cuando el punto de unión del C_3-C_4 cicloalquileno a L^2 y L^3 es a través de dos átomos de carbono diferentes, la estereoquímica introducida en el C_3-C_4 cicloalquileno es cis (por ejemplo,  ,  , y ).

En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, al menos uno de R^{2g}, R^{2h}, R^4, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^{5a}, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, o R^{12} es deuterio.

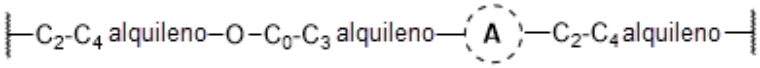
En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, -L^2-Y-L^3- se toman juntos para formar una porción seleccionada del grupo que consiste en: $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_2CH_2-$, $-CH_2(CH_2)_3CH_2-$,  , y

 ; en donde las líneas onduladas denotan puntos de unión a la molécula parental.

En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, -L^1-O-L^2-Y-L^3- se toman juntos para formar una porción seleccionada del grupo que consiste en:



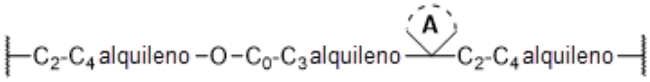
,



,

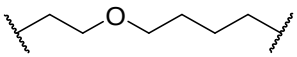
en donde

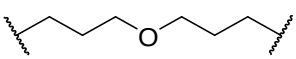
es un C_3-C_5 cicloalquileno opcionalmente sustituido por Y^a, y

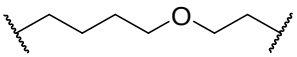


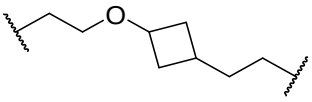
en donde

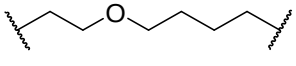
es un C_3-C_5 cicloalquileno opcionalmente sustituido por Y^a.

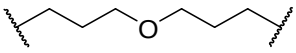
En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, -L^1-O-L^2-Y-L^3- se toman juntos para formar una porción seleccionada del grupo que consiste en: 

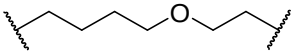
, 

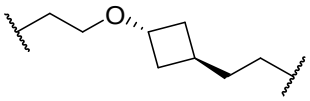
, 

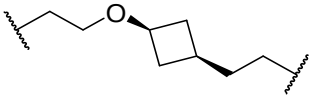
, y 

. En otra variación, -L^1-O-L^2-Y-L^3- se toman juntos para formar una porción seleccionada del grupo que consiste en: 

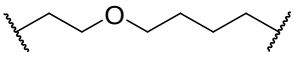
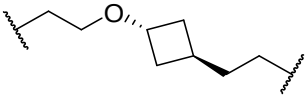
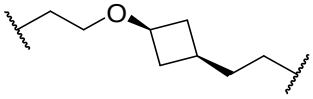
, 

, 

, 

, y 

. En otra variación particular, -L^1-O-L^2-Y-L^3- se toman juntos

para formar una porción seleccionada del grupo que consiste en:  ,  , y  .

En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2-$, Y es 1,3-ciclobutilo, y L^3 es $-CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo,

o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2-$, Y es *cis*-1,3-ciclobutilo, y L^3 es $-CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2-$, Y es *trans*-1,3-ciclobutilo, y L^3 es $-CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; y G es $–R^3$, en donde R^3 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2CH_2-$; y G es $–R^3$, en donde R^3 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2-$; y G es $–R^3$, en donde R^3 es un

anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es -CH_2CH_2-, Y es 1,3-ciclobutilo, y L^3 es -CH_2CH_2-; y G es –R^3, en donde R^3 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es -CH_2CH_2-, Y es *cis*-1,3-ciclobutilo, y L^3 es -CH_2CH_2-; y G es –R^3, en donde R^3 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es -CH_2CH_2-, Y es *trans*-1,3-ciclobutilo, y L^3 es -CH_2CH_2-; y G es –R^3, en donde R^3 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. Para cada modalidad anterior individual descrita en este párrafo, se describe una modalidad adicional en la que entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, uno de: un átomo del anillo saturado está sustituido con C_1-C_6 haloalquilo, por ejemplo, -CF_3; dos átomos del anillo de arilo están sustituidos independientemente con halógeno; y 2 o 3 átomos de anillo heteroarilo están sustituidos independientemente con halógeno o C_1-C_6 alquilo, por ejemplo, metilo. Además, en diversas modalidades, cada modalidad

anterior descrita en este párrafo puede excluirse del compuesto representado por la fórmula (I) y sales de este.

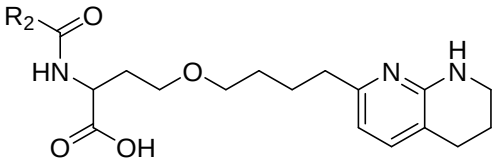
En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2-$, Y es 1,3-ciclobutilo, y L^3 es $-CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este

se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2-$, Y es *cis*-1,3-ciclobutilo, y L^3 es $-CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2-$, Y es *trans*-1,3-ciclobutilo, y L^3 es $-CH_2CH_2-$; y G es $–C(O)R^2$, en donde R^2 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; y G es $–R^3$, en donde R^3 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2CH_2-$; y G es $–R^3$, en donde R^3 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, Y es un enlace, y L^3 es $-CH_2CH_2-$; y G es $–R^3$, en donde R^3 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del

anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es -CH_2CH_2-, Y es 1,3-ciclobutilo, y L^3 es -CH_2CH_2-; y G es –R^3, en donde R^3 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es -CH_2CH_2-, Y es *cis*-1,3-ciclobutilo, y L^3 es -CH_2CH_2-; y G es –R^3, en donde R^3 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. En una modalidad, el compuesto de la fórmula (I) o una sal de este se proporciona en donde: R^1 es 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo; L^1 es -CH_2CH_2-, Y es *trans*-1,3-ciclobutilo, y L^3 es -CH_2CH_2-; y G es –R^3, en donde R^3 es un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de seis miembros, en donde entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, 1 átomo del anillo saturado, o 2 o 3 átomos del anillo insaturados están independientemente sustituidos con halógeno, C_1-C_6 alquilo, o C_1-C_6 haloalquilo. Para cada modalidad anterior individual descrita en este párrafo, se describe una modalidad adicional en la que entre los átomos del anillo sustituibles en R^2, uno de: un átomo del anillo saturado está sustituido por C_1-C_6 haloalquilo, por ejemplo, -CF_3; dos átomos del anillo de arilo están sustituidos independientemente con halógeno; y 2 o 3 átomos de anillo heteroarilo están sustituidos independientemente con halógeno o C_1-C_6 alquilo, por ejemplo, metilo. Además, en diversas modalidades, cada modalidad

anterior descrita en este párrafo puede excluirse del compuesto representado por la fórmula (I) y sales de este.

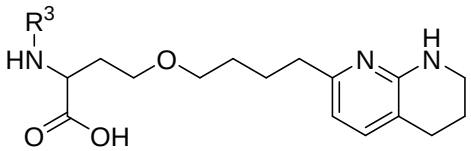
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de fórmula (IIa):



(IIa)

una sal de este, en donde R^2 es como se define para la fórmula (I).

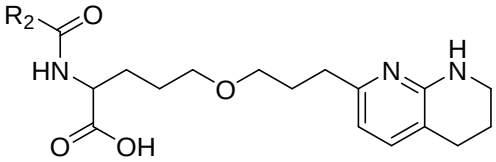
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (IIb):



(IIb)

una sal de este, en donde R^3 es como se define para la fórmula (I).

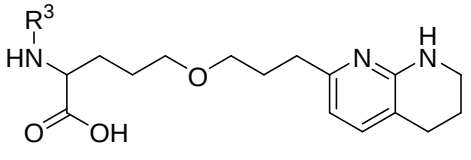
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (IIIa):



(IIIa)

una sal de este, en donde R^2 es como se define para la fórmula (I).

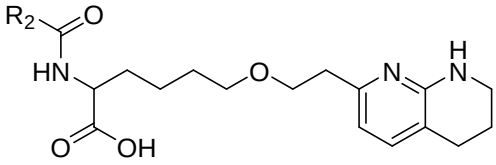
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (IIIb):



(IIIb)

una sal de este, en donde R^3 es como se define para la fórmula (I).

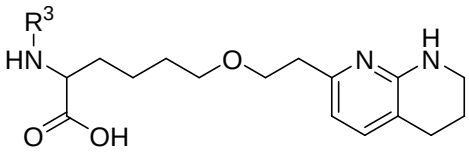
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (IVa):



(IVa)

una sal de este, en donde R^2 es como se define para la fórmula (I).

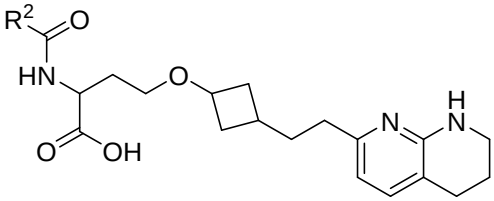
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (IVb):



(IVb)

una sal de este, en donde R^3 es como se define para la fórmula (I).

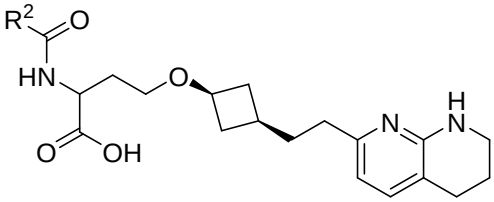
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (Va):



(Va)

una sal de este, en donde R^2 es como se define para la fórmula (I).

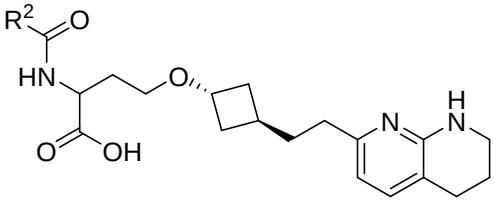
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (Va) es de la fórmula (Va-1):



(Va-1)

una sal de este, en donde R^2 es como se define para la fórmula (I).

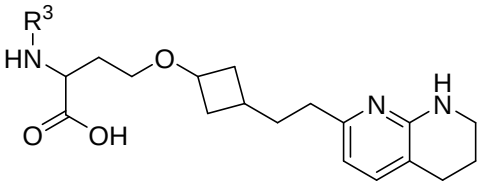
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (Va) es de la fórmula (Va-2):



(Va-2)

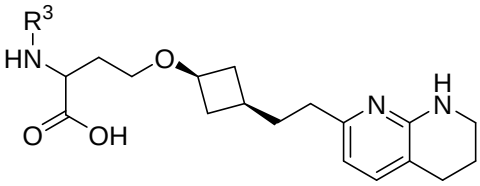
una sal de este, en donde R^2 es como se define para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (Vb):


(Vb)

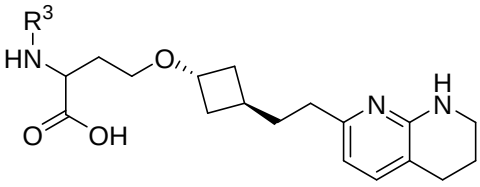
una sal de este, en donde R^3 es como se define para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (Vb) es de fórmula (Vb-1):


(Vb-1)

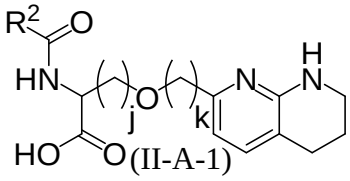
una sal de este, en donde R^3 es como se define para la fórmula (I).

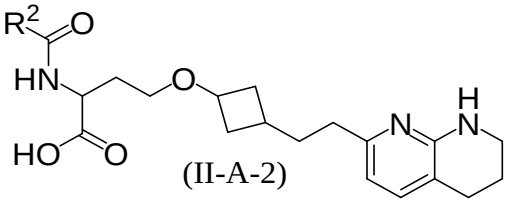
En algunas modalidades, el compuesto de fórmula (Vb) es de fórmula (Vb-2):

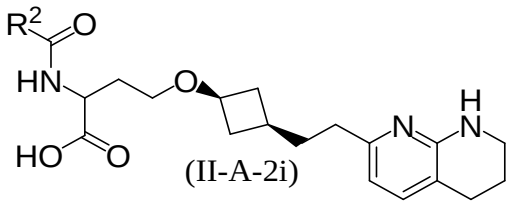

(Vb-2)

una sal de este, en donde R^3 es como se define para la fórmula (I).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:

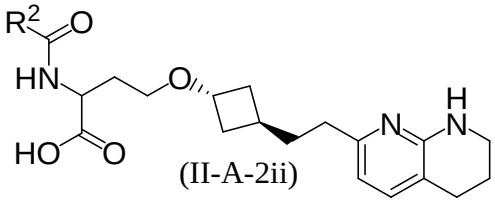

(II-A-1)


(II-A-2)



(II-A-2i)

o

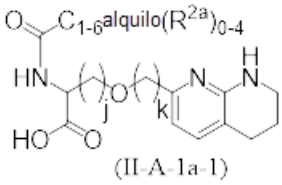


(II-A-2ii)

donde j y k son respectivamente 2 y 4, 3 y 3, o 4 y 2,

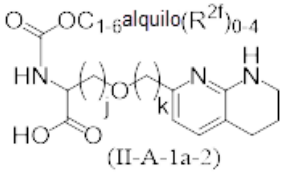
una sal de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:



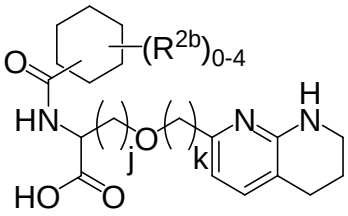
(II-A-1a-1)

,



(II-A-1a-2)

, o

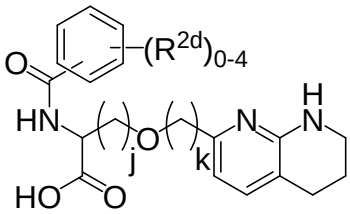


(II-A-1a-3)

,

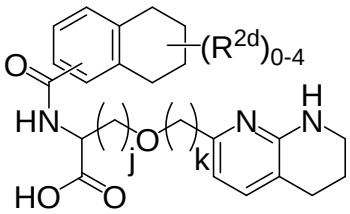
una sal de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:



(II-A-1b-1)

o

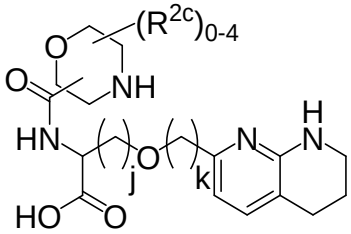


(II-A-1b-2)

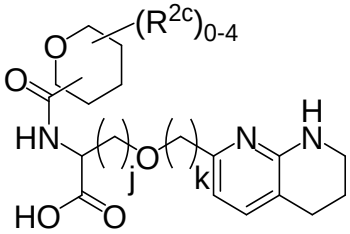
,

una sal de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:



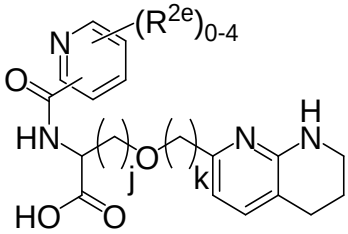
(II-A-1c-1) o



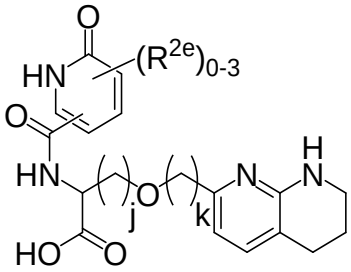
(II-A-1c-2) ,

una sal de este.

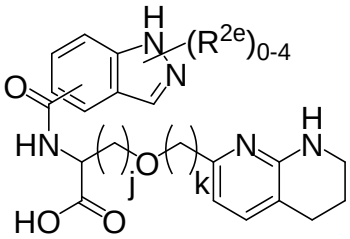
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:



(II-A-1d-1) ,



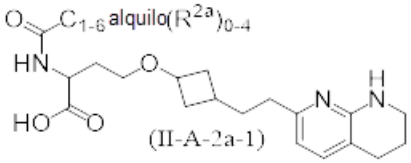
(II-A-1d-2) , o



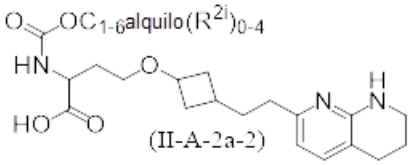
(II-A-1d-3) ,

una sal de este.

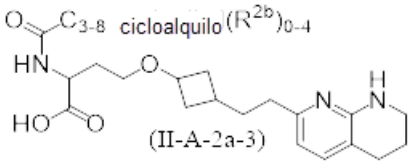
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:



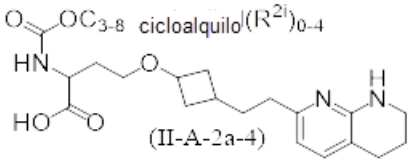
(II-A-2a-1) ,



(II-A-2a-2) ,



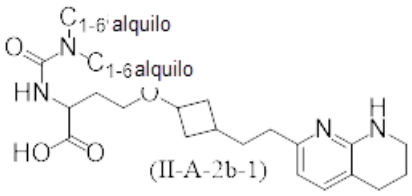
(II-A-2a-3) , o



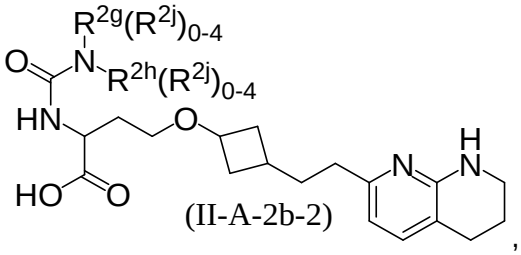
(II-A-2a-4) ,

una sal de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:



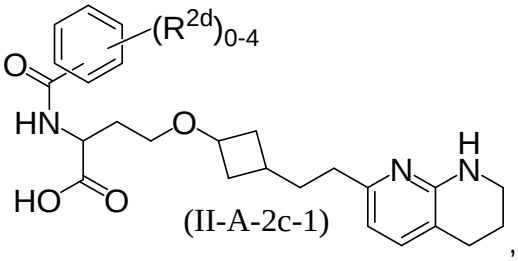
o



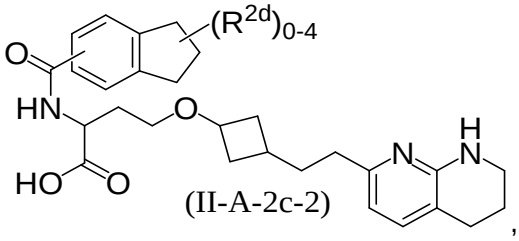
,

una sal de este.

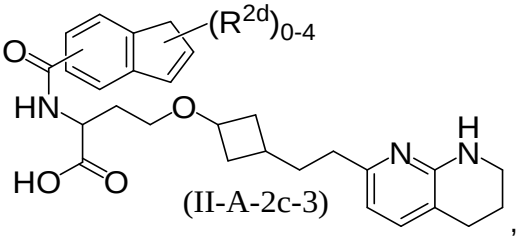
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:



,

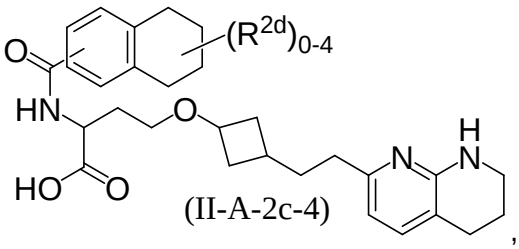


,



,

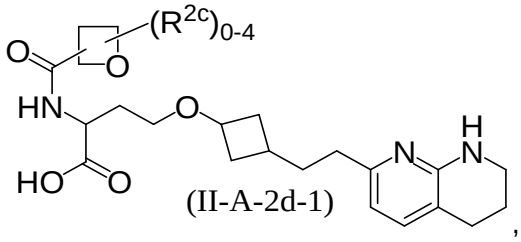
o



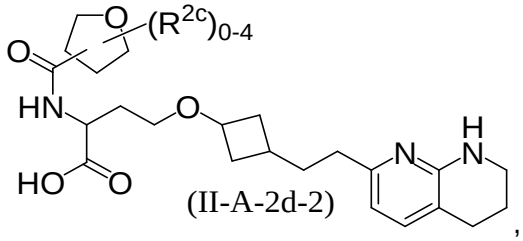
,

una sal de este.

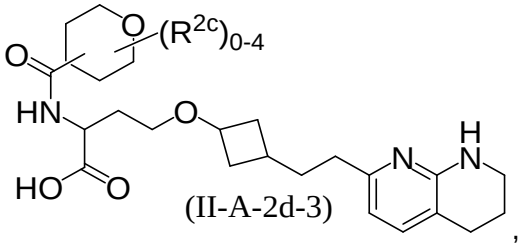
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:



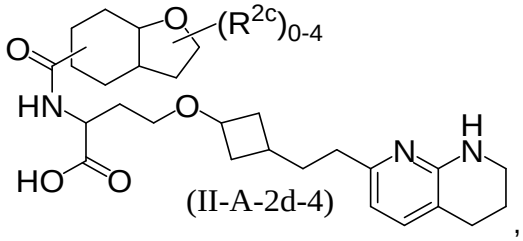
(II-A-2d-1) ,



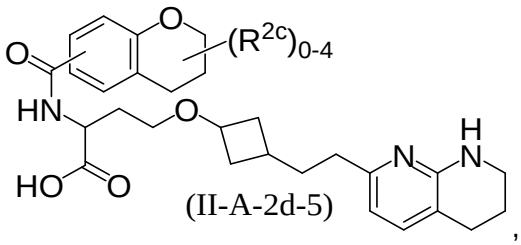
(II-A-2d-2) ,



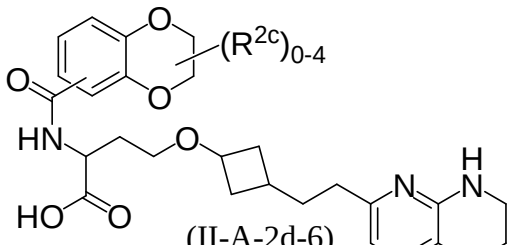
(II-A-2d-3) ,



(II-A-2d-4) ,



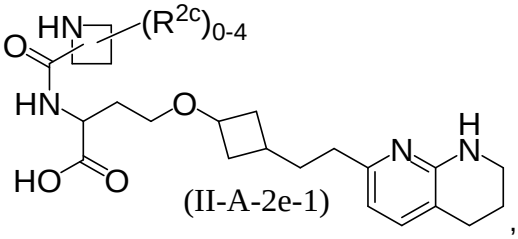
(II-A-2d-5) , o

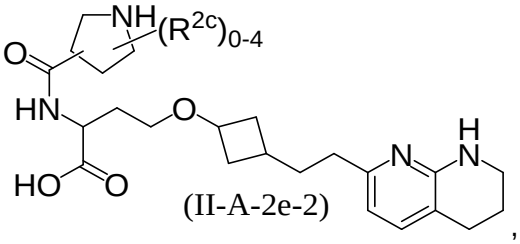


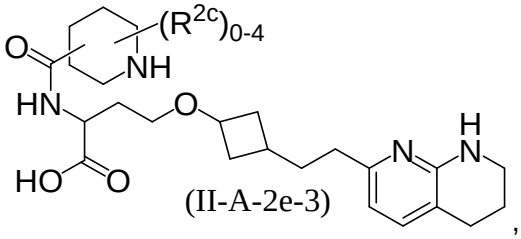
(II-A-2d-6) ,

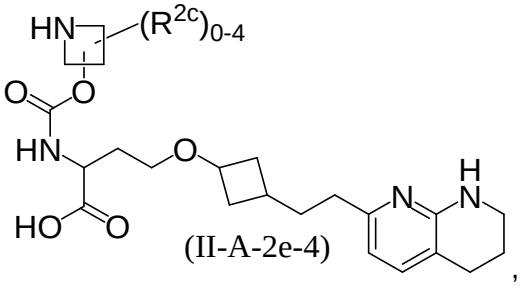
una sal de este.

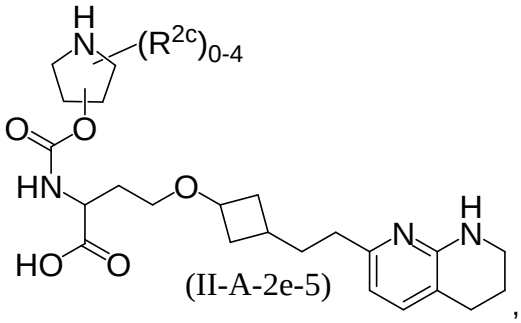
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:

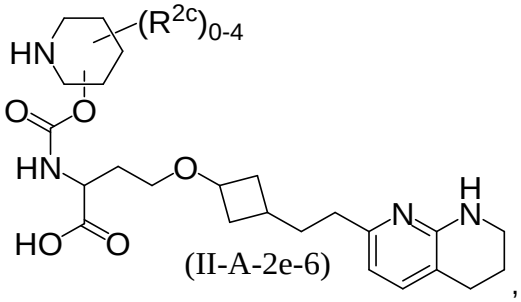

(II-A-2e-1),

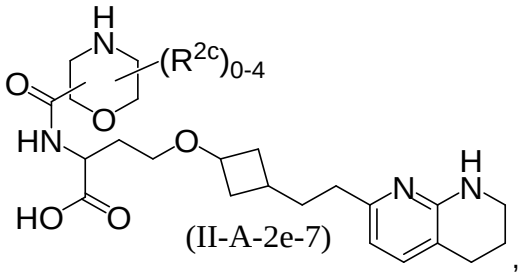

(II-A-2e-2),


(II-A-2e-3),

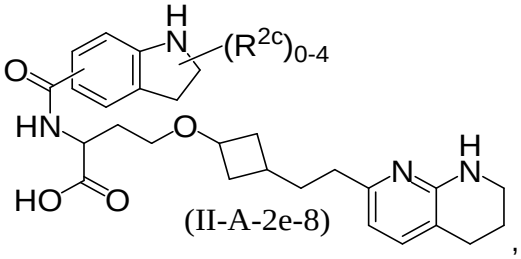

(II-A-2e-4),


(II-A-2e-5),


(II-A-2e-6),



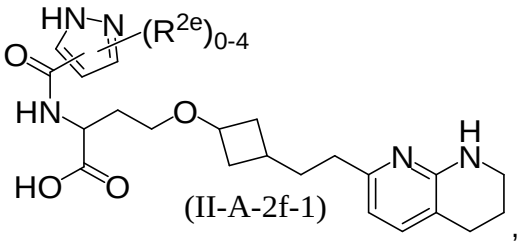
(II-A-2e-7) , o



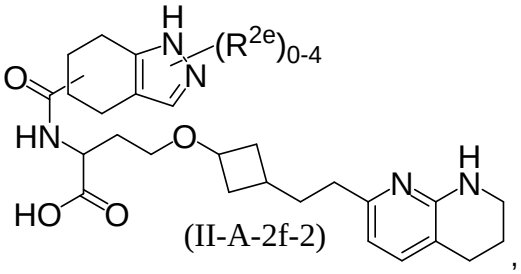
(II-A-2e-8) ,

una sal de este.

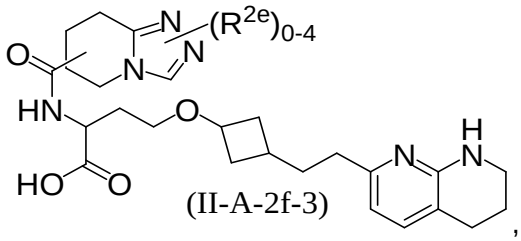
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:



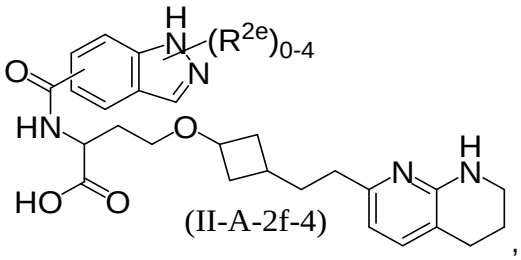
(II-A-2f-1) ,



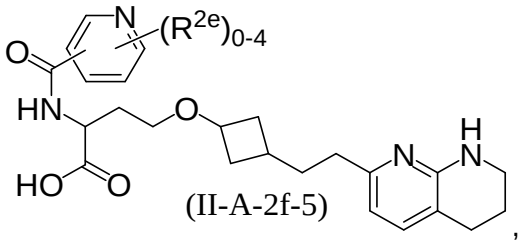
(II-A-2f-2) ,



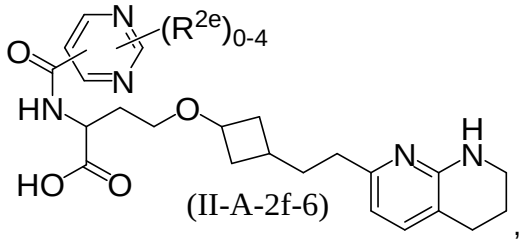
(II-A-2f-3) ,



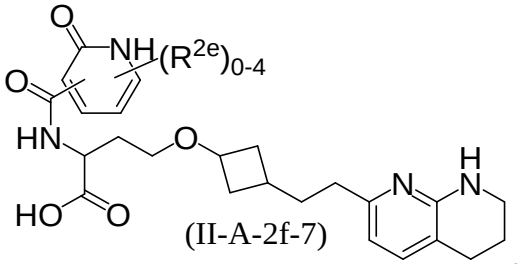
(II-A-2f-4) ,



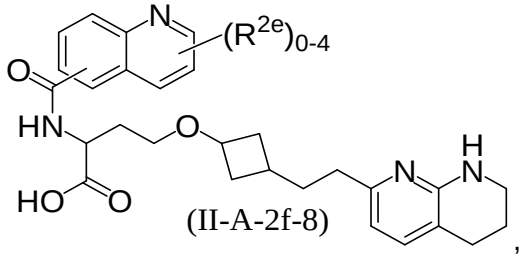
(II-A-2f-5) ,



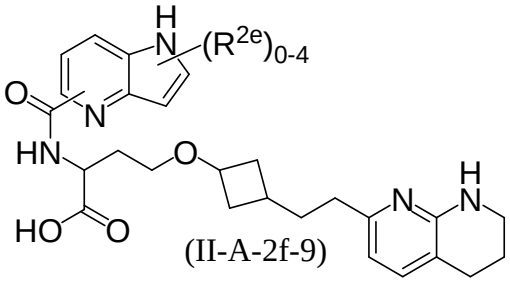
(II-A-2f-6) ,



(II-A-2f-7) ,

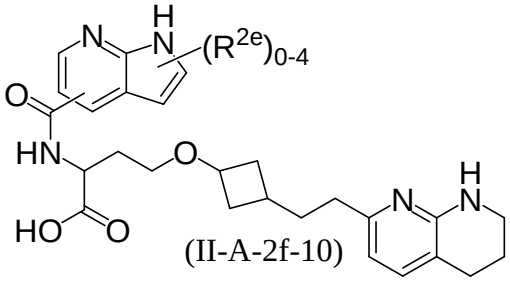


(II-A-2f-8) ,



(II-A-2f-9)

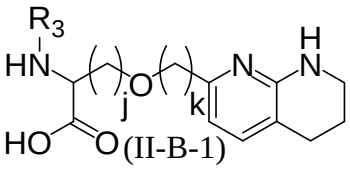
o



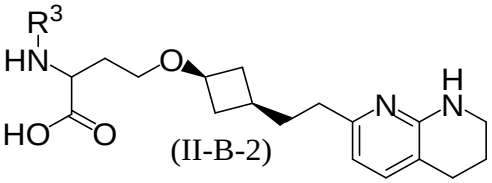
(II-A-2f-10) ,

una sal de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:

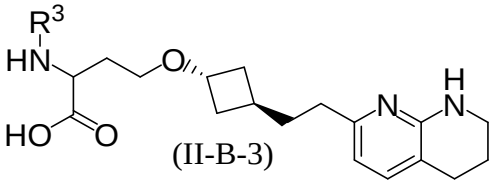


(II-B-1) ,



(II-B-2)

o

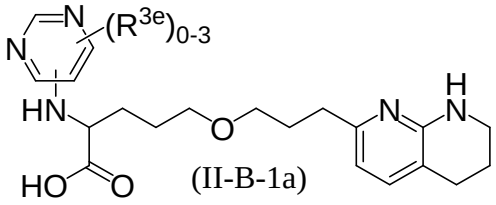


(II-B-3) ,

donde j y k son respectivamente 2 y 4, 3 y 3, o 4 y 2,

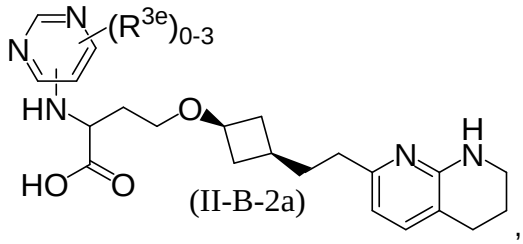
una sal de este.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:

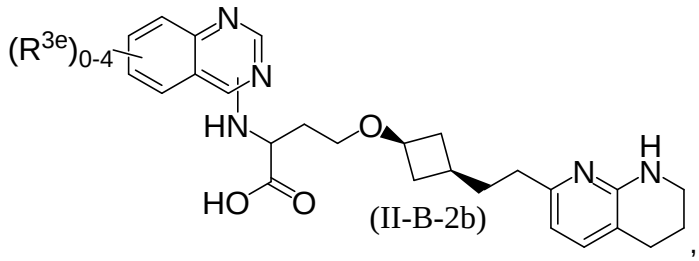


(II-B-1a) , o una sal de este.

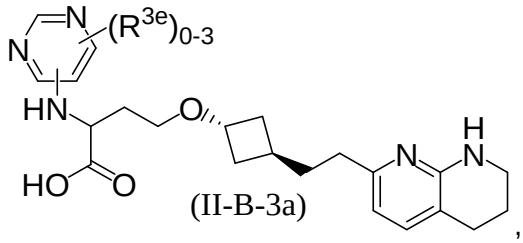
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula:



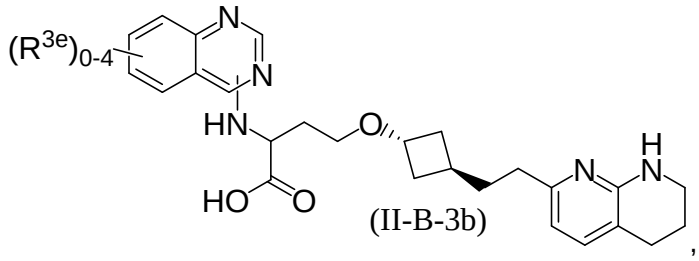
(II-B-2a) ,



(II-B-2b) ,



(II-B-3a) , o



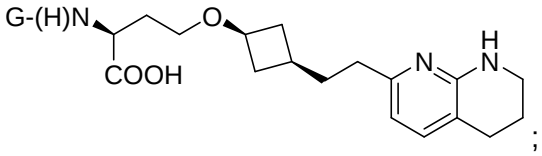
(II-B-3b) ,

una sal de este.

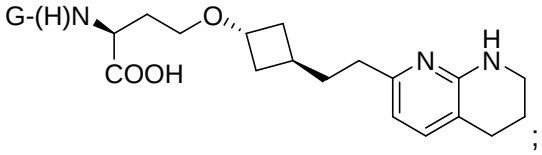
La referencia a la fórmula (I) o cualquier variación de esta incluye la referencia a (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-

10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto de la Tabla 1 o la Tabla 2, o uno cualquiera de los compuestos 1-329.

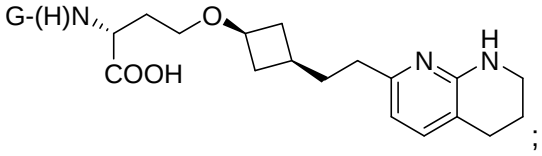
En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



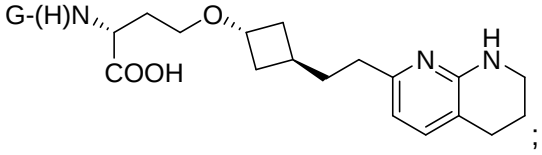
;



;



; y



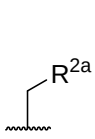
; o una sal farmacéuticamente aceptable este, en donde G es como se define para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable este, y el carbono alfa del aminoácido puede tener estereoquímica absoluta R o S como se indica. En una de tales modalidades, el carbono alfa del aminoácido está en la

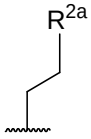
estereoquímica absoluta S. Cuando el carbono alfa del aminoácido está en la configuración estereoquímica absoluta S, en algunas modalidades tal compuesto se aísla sustancialmente del compuesto correspondiente en el que el aminoácido está en la configuración estereoquímica absoluta R, tal como cuando una composición que comprende el compuesto en la configuración estereoquímica absoluta S comprende no más de 5 % o 3 % o 1 % o 0,5 % o 0,1 % en peso del compuesto correspondiente que tiene la configuración estereoquímica absoluta R. En otra de tales modalidades, el carbono alfa del aminoácido está en la estereoquímica absoluta R. Cuando el carbono alfa del aminoácido está en la configuración estereoquímica absoluta R, en algunas modalidades tal compuesto se aísla sustancialmente del compuesto correspondiente en el que el aminoácido está en la configuración estereoquímica absoluta S, tal como cuando una composición que comprende el compuesto en la configuración estereoquímica absoluta R comprende no más de 5 % o 3 % o 1 % o 0,5 % o 0,1 % en peso del compuesto correspondiente que tiene la configuración estereoquímica absoluta S. En otra modalidad se proporciona una composición que comprende un compuesto anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una de tales modalidades se proporciona una composición que comprende una mezcla de un compuesto en el que el carbono alfa del aminoácido está en la configuración estereoquímica S y un compuesto en el que el carbono alfa del aminoácido está en la configuración estereoquímica R.

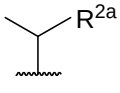
También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $C(O)R^2$ y R^2 es C_1-C_6 alquilo sustituido por 0-5 grupos R^{2a}. En un aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_1-C_6 alquilo no sustituido (por ejemplo, C_4-C_6 alquilo no sustituido). En un aspecto de la modalidad anterior, el C_1-C_6 alquilo de R^2 es alquilo de cadena lineal (por ejemplo, n-butilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, el C_1-C_6 alquilo de R^2 es alquilo ramificado (por ejemplo, iso-butilo). En otro

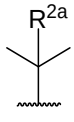
aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_1-C_5 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2a}, en donde cada R^{2a} se selecciona independientemente de halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CN, -OR^5, -NR^6R^7, -$NR^5C(O)OR^6$, y -$S(O)_2R^5$, en donde el C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^{2a} están independientemente opcionalmente sustituidos por R^{4a}. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_2-C_5 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2a}, en donde al menos uno de los grupos R^{2a} es halógeno (por ejemplo, R^2 C_5 alquilo sustituido por grupos 2-3 fluoro). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_1-C_5 alquilo (por ejemplo, C_1-C_3 alquilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2a}, en donde al menos uno de los grupos R^{2a} es C_3-C_8 cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, y ciclohexilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_1-C_3 alquilo sustituido por C_3-C_6 cicloalquilo, en donde el C_3-C_6 cicloalquilo está sustituido por 0-5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, C_1-C_6 alquilo (por ejemplo, metilo), y -OR^5 (por ejemplo, -OH y –OCH_3). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_1-C_3 alquilo sustituido por C_3-C_6 cicloalquilo, en donde el C_3-C_6 cicloalquilo es no sustituido. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_1-C_5 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2a}, en donde al menos uno de los grupos R^{2a} es de 3 a 12 miembros heterociclilo (por ejemplo, R^2 es C_1 alquilo sustituido por heterociclilo de 6 miembros). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_1-C_5 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2a}, en donde al menos uno de los grupos R^{2a} es C_6-C_{14} arilo, en donde el C_6-C_{14} arilo está independientemente opcionalmente sustituido por halógeno o C_1-C_6 alquilo sustituido por 0-5 halógeno (por ejemplo, R^{2a} es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por 1-5 halógeno. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_2-C_5 alquilo (por ejemplo, C_5 alquilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2a}, en donde al menos uno de los grupos R^{2a} es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 0-5 grupos R^{4a} (por ejemplo, R^{2a} es

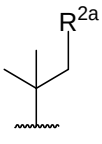
piridinilo no sustituido). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_1-C_5 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2a}, en donde al menos uno de los grupos R^{2a} es $-OR^5$, en donde cada R^5 se selecciona independientemente de hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, y C_6-C_{14} arilo (por ejemplo, R^5 es C_6-C_{14} arilo sustituido por 0-5 halógeno). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_1-C_5 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2a}, en donde al menos uno de los grupos R^{2a} es -CN, $-NR^6R^7$, $-NR^5C(O)OR^6$, o $-S(O)_2R^5$. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_1-C_5 alquilo sustituido por 2-5 grupos R^{2a}, en donde cada R^{2a} se selecciona independientemente de halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_6-C_{14} arilo, -CN, $-OR^5$, y $-NR^5C(O)OR^6$. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_1-C_5 alquilo sustituido por 2-5 grupos R^{2a}, en donde al menos un grupo R^{2a} es fenilo sustituido por 0-5 halógeno y al menos un grupo R^{2a} es OR^5, en donde cada R^5 se selecciona independientemente de hidrógeno y C_1-C_6 alquilo.

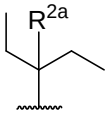
También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$ y R^2 se selecciona del grupo que consiste en: 

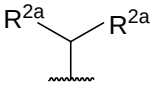
, 

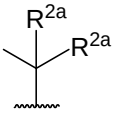
, 

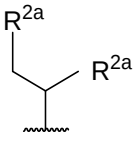
, 

, 

, 

, 

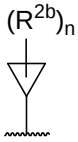
, 

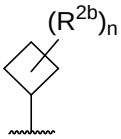
, y 

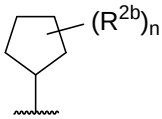
, en donde cada R^{2a} es independientemente como se define para la fórmula (I).

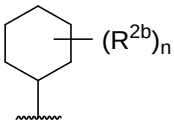
También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$ y R^2 es C_3-C_8 cicloalquilo sustituido por 0-5 grupos R^{2b}. En otro aspecto de la modalidad anterior, el C_3-C_8 cicloalquilo de R^2 es monocíclico. En otro aspecto, el C_3-C_8 cicloalquilo de R^2 es bicíclico (por ejemplo, fusionado, espiro o en puente). En otro aspecto, R^2 es C_3-C_8 cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, biciclo[2.2.2]octanilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_3-C_8 cicloalquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2b}, en donde cada R^{2b} se selecciona independientemente de

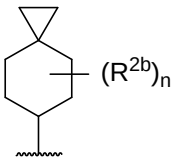
halógeno, C_1-C_6 alquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, y -OR^5. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_3-C_6 cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclohexilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2b}, en donde al menos uno de los grupos R^{2b} es halógeno (por ejemplo, fluoro). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_3-C_6 cicloalquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2b}, en donde al menos uno de los grupos R^{2b} es C_1-C_6 alquilo, en donde el C_1-C_6 alquilo de R^{2b} está sustituido por 0-5 grupos R^{4a} (por ejemplo, R^{2b} es C_1-C_2 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{4a}, en donde cada grupo R^{4a} se selecciona independientemente de fenilo sustituido por 0-5 halógeno y heteroarilo de 6 miembros sustituido por 0-5 halógeno). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_3-C_6 cicloalquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2b}, en donde al menos uno de los grupos R^{2b} es heterociclilo de 3 a 12 miembros (por ejemplo, tetrahidro-2*H*-piranilo o benzodioxolilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_3-C_4 cicloalquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2b}, en donde al menos uno de los grupos R^{2b} es C_6-C_{14} arilo sustituido por 0-5 grupos R^{4a}, en donde cada R^{4a} se selecciona independientemente de halógeno, C_1-C_6 alquilo, y -OR^8 (por ejemplo, R^{2b} es fenilo no sustituido o R^{2b} es fenilo sustituido por fluoro, metilo, terc-butilo o –OCF_3). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_3-C_7 cicloalquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2b}, en donde al menos uno de los grupos R^{2b} es heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, piridinilo o isoquinolinilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_3-C_6 cicloalquilo sustituido por 2-5 grupos R^{2b}, en donde cada R^{2b} se selecciona independientemente de halógeno (por ejemplo, fluoro), C_6-C_{14} arilo (por ejemplo, fenilo) y -OR^5 (por ejemplo, -OH). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_3-C_6 cicloalquilo sustituido por 2-5 grupos R^{2b}, en donde al menos un grupo R^{2b} es halógeno (por ejemplo, fluoro) y al menos un grupo R^{2b} es fenilo sustituido por 0-5 C_1-C_6 alquilo (por ejemplo, -CH_3).

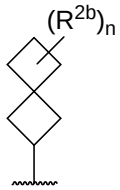
También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es –C(O)R^2 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en: 

, 

, 

, 

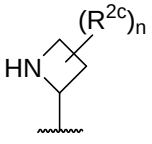
, 

, y 

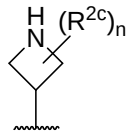
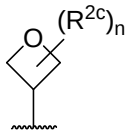
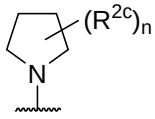
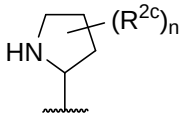
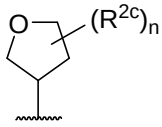
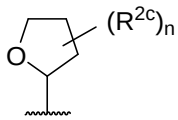
, en donde R^{2b} es como se define para la fórmula (I), y n es 0, 1, 2, o 3. En una variación, n es 0. En otra variación, n es 1. En otra variación, n es 2. En incluso otra variación, n es 3.

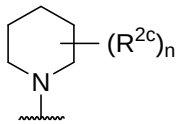
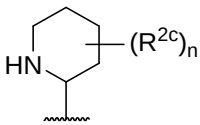
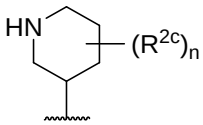
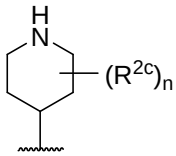
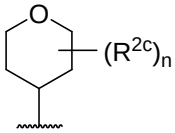
También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es –C(O)R^2 y R^2 es heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido por 0-5 grupos R^{2c}. En otro aspecto de la modalidad anterior, el heterociclilo de 3 a 12 miembros de R^2 es monocíclico. En otro aspecto de la modalidad anterior, el heterociclilo de 3 a 12 miembros de R^2 es bicíclico (por ejemplo, fusionado, espiro o en puente). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heterociclilo de 4 a 10 miembros no sustituido (por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxabiciclohexanilo, oxabiciclooctanilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, morfolinilo, benzodioxanilo, 3-oxabiciclo[3.1.0]hexanilo, o 8-oxabiciclo[3.2.1]octanilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido por 1-5 grupos R^{2c}, en donde cada R^{2c} se selecciona independientemente de oxo, halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CN, -OR^5, -C(O)R^5, -C(O)OR^5, y -$S(O)_2R^5$. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heterociclilo de 4 a 6 miembros (por ejemplo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, o azetidinilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2c}, en donde al menos uno de los grupos R^{2c} es C_1-C_6 alquilo, en donde el C_1-C_6 alquilo de R^{2c} está sustituido por 0-5 grupos R^{4a}. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2c} es C_1-C_2 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{4a}, en donde cada

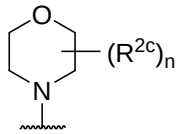
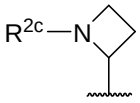
grupo R^{4a} se selecciona independientemente de halógeno; fenilo sustituido por 0-5 halógeno; heteroarilo de 6 miembros (por ejemplo, piridinilo o pirimidinilo) sustituido por 0-5 halógeno; y $-NR^8C(O)OR^{10}$ (por ejemplo –NHC(O)O-*t*-butil). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido por 1-5 grupos R^{2c}, en donde al menos uno de los grupos R^{2c} es C_6-C_{14} arilo no sustituido (por ejemplo, fenilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heterociclilo de 4 a 6 miembros (por ejemplo, heterociclilo de 5 miembros) sustituido por 1-5 grupos R^{2c}, en donde al menos uno de los grupos R^{2c} es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 0-5 C_1-C_6 alquilo (por ejemplo, R^{2c} es pirazolilo sustituido por $–CH_3$). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido por 1-5 grupos R^{2c}, en donde al menos un grupo R^{2c} es $-C(O)R^5$,$-C(O)OR^5$, o $-S(O)_2R^5$, en donde cada R^5 es independientemente C_1-C_6 alquilo. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heterociclilo de 4 a 6 miembros (por ejemplo, 1,2-dihidropiridinilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2c}, en donde al menos un grupo R^{2c} es oxo. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido por 2-5 grupos R^{2c}, en donde cada R^{2c} se selecciona independientemente de halógeno, C_1-C_6 alquilo, $-C(O)R^5$, y $-C(O)OR^5$. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido por 2-5 grupos R^{2c}, en donde al menos un grupo R^{2c} es C_1-C_6 alquilo sustituido por 0-5 halógeno y al menos un grupo R^{2c} es $-C(O)R^5$ o $-C(O)OR^5$. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxabiciclohexanilo, oxabiciclooctanil, tetrahidro-2H-tiopiranil, morfolinilo, o benzodioxanilo, cada uno de los cuales está sustituido por 0-5 grupos R^{2c}.

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$ y R^2 se selecciona del grupo que consiste en: 

,

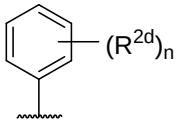
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

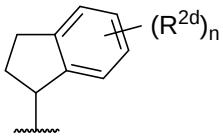
 ,  ,  ,  ,  , y

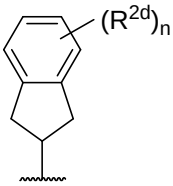
 , en donde R^{2c} es como se define para la fórmula (I), y n es 0, 1, 2, o 3. En una variación, n es 0. En otra variación, n es 1. En otra variación, n es 2. En incluso otra variación, n es 3. En las estructuras anteriores que representan una porción -N(H)- y n es 1, 2 o 3, se entiende que uno de los grupos R^{2c} puede reemplazar el átomo de hidrógeno de la porción -N(H)- (por ejemplo, n es 1 y R^2 es ).

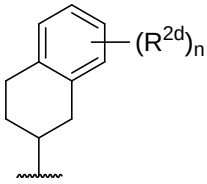
También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es –C(O)R^2 y R^2 es C_6-C_{14} arilo sustituido por 0-5 grupos R^{2d}. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_6-C_{10} arilo no sustituido (por ejemplo, fenilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_6-C_{10} arilo sustituido por 1-5 grupos R^{2d}, en donde cada R^{2d} se selecciona independientemente de halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CN, y -OR^5, en donde el C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^{2d} están cada uno independientemente sustituidos por 0-5 halógeno, C_1-C_6 alquilo o OR^8. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_6-C_{10} arilo sustituido por 1-5 grupos R^{2d}, en donde al menos uno de los grupos R^{2d} es halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_6-C_{10} arilo sustituido por 1-5 grupos R^{2d}, en donde al menos uno de los grupos R^{2d} es C_1-C_6 alquilo, en donde el C_1-

C_6 alquilo de R^{2d} está sustituido por 0-5 grupos R^{4a} (por ejemplo, R^{2d} es $-CH_3$). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2d} es C_1-C_2 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{4a}, en donde cada grupo R^{4a} se selecciona independientemente de halógeno y OR^8 (por ejemplo, R^{2d} es $-CH_2(OH)$, o $-CF_3$). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_6-C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2d}, en donde al menos uno de los grupos R^{2d} es C_3-C_6 cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_6-C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2d}, en donde al menos uno de los grupos R^{2d} es heterociclilo de 6 miembros (por ejemplo, morfolinilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_6-C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2d}, en donde al menos uno de los grupos R^{2d} es heteroarilo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo o piridinilo), en donde el heteroarilo de R^{2d} está sustituido por 0-5 grupos C_1-C_6 alquilo (por ejemplo, $-CH_3$). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_6-C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2d}, en donde al menos uno de los grupos R^{2d} es $-OR^5$, en donde cada R^5 se selecciona independientemente de C_1-C_2 alquilo sustituido por 0-5 grupos seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor) y $-OR^{10}$ (por ejemplo, $-OCH_3$). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_6-C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido por 2-5 grupos R^{2d}, en donde cada R^{2d} se selecciona independientemente de halógeno, C_1-C_6 alquilo, -CN y $-OR^5$. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_6-C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido por 2-5 grupos R^{2d}, en donde al menos dos de los grupos R^{2d} son halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es C_6-C_{10} arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido por 2-5 grupos R^{2d}, en donde al menos uno de los grupos R^{2d} es C_1-C_6 alquilo y al menos uno de los grupos R^{2d} se selecciona del grupo que consiste en halógeno, CN, y $-OR^5$. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es fenilo, indanilo, o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, cada uno de los cuales está sustituido por 0-5 grupos R^{2d}.

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es –C(O)R^2 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en: 

, 

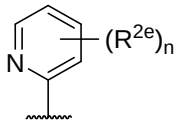
, 

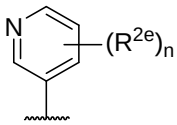
, y 

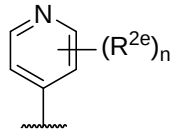
, en donde R^{2d} es como se define para la fórmula (I), y n es 0, 1, 2, o 3. En una variación, n es 0. En otra variación, n es 1. En otra variación, n es 2. En incluso otra variación, n es 3.

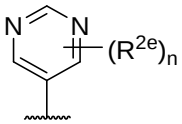
También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es –C(O)R^2 y R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 0-5 grupos R^{2e}. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros no sustituido (por ejemplo, piridinilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo, o 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 1-5 grupos R^{2e}, en donde cada R^{2e} se selecciona independientemente de halógeno, C_1-C_6 alquilo, y -OR^5. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, piridinilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2e}, en donde al menos uno de los grupos R^{2e} es halógeno. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolopiridinilo, o indazolilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2e}, en donde al menos uno de los grupos R^{2e} es C_1-C_4 alquilo, en donde el C_1-C_4 alquilo de R^{2e} está sustituido por 0-5 grupos halógeno (por ejemplo, R^{2e} es –CH_3 o –CF_3). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 2-5 grupos R^{2e}, en donde cada R^{2e} se selecciona independientemente de halógeno, C_1-C_6 alquilo, y –CN. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 2-5 grupos R^{2e}, en donde al menos dos de los grupos R^{2e} son

halógeno. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 2-5 grupos R^{2e}, en donde al menos dos de los grupos R^{2e} son C_1-C_6 alquilo. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, piridinilo o pirimidinilo) sustituido por 3-5 grupos R^{2e}, en donde cada R^{2e} se selecciona independientemente de halógeno, C_1-C_6 alquilo, y –CN. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, piridinilo o pirimidinilo) sustituido por tres grupos $-CH_3$. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, piridinilo o pirimidinilo) sustituido por dos grupos $–CH_3$ y un grupo halógeno. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^2 es pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo, o 4,5,6,7-tetrahidro-indazolilo, cada uno de los cuales está sustituido por 0-5 grupos R^{2e}.

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$ y R^2 se selecciona del grupo que consiste en: 

, 

, 

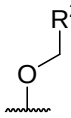
, y 

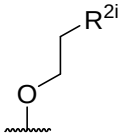
, en donde R^{2e} es como se define para la fórmula (I), y n es 0, 1, 2, o 3. En una variación, n es 0. En otra variación, n es 1. En otra variación, n es 2. En incluso otra variación, n es 3.

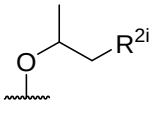
También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$ y R^2 es $–OR^{2f}$. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$, R^2 es $–OR^{2f}$, y R^{2f} es C_1-C_6 alquilo sustituido por 0-5 grupos R^{2i}. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es C_1-C_6 alquilo no

sustituido. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es C_1-C_6 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde cada R^{2i} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-OR^5$, $-NR^5C(O)R^6$, y $-NR^5C(O)OR^6$, en donde el C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^{2i} está sustituido por 0- 5 grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, -CN, $-OR^8$, y C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por halógeno. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es C_1-C_6 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos uno de los grupos R^{2i} es halógeno. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es C_1-C_6 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos uno de los grupos R^{2i} es fenilo. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es C_1-C_6 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos uno de los grupos R^{2i} es $-NR^5C(O)OR^6$, en donde R^5 es hidrógeno y R^6 es C_1-C_6 alquilo (por ejemplo, R^{2i} es -NHC(O)O-t-butilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es C_1-C_6 alquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos uno de los grupos R^{2i} es $-NR^5C(O)R^6$, en donde R^5 es hidrógeno y R^6 es C_1-C_6 alquilo (por ejemplo, R^{2i} es $-NHC(O)CH_3$).

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $-C(O)R^2$ y R^2 se selecciona del grupo que consiste en: 

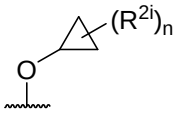
, 

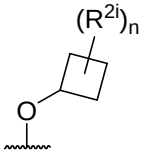
, y 

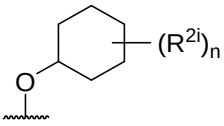
, en donde R^{2i} es como se define para la fórmula (I).

También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $-C(O)R^2$, R^2 es $-OR^{2f}$, y R^{2f} es C_3-C_8 cicloalquilo sustituido por 0-5 grupos R^{2i}. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es C_3-C_8 cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo, o espiro[2.3]hexanilo). En otro aspecto

de la modalidad anterior, R^{2f} es C_3-C_8 cicloalquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde cada R^{2i} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquinilo, C_6-C_{14} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquinilo, C_6-C_{14} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^{2i} están sustituidos con 0-5 grupos seleccionados del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo y C_6-C_{14} arilo. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es C_3-C_6 cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos un grupo R^{2i} es C_1 alquilo. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es C_3-C_6 cicloalquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos un grupo R^{2i} es C_2 alquinilo sustituido por 0-1 grupo fenilo. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es C_3-C_6 cicloalquilo sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos un grupo R^{2i} es fenilo sustituido por 0-3 grupos C_1-C_6 alquilo o es pirazolilo sustituido por 0-3 grupos C_1-C_6 alquilo, cuyos grupos C_1-C_6 alquilo en fenilo o pirazolilo de R^{2i} pueden ser iguales o diferentes.

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$ y R^2 se selecciona del grupo que consiste en: 

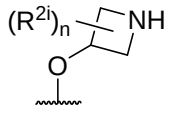
, 

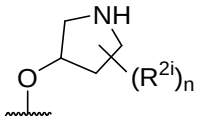
, y 

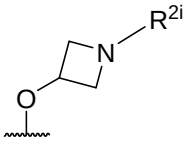
, en donde R^{2i} es como se define para la fórmula (I) y n es 0, 1, o 2. En una variación, n es 0. En otra variación, n es 1. En incluso otra variación, n es 2.

También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$, R^2 es $–OR^{2f}$, y R^{2f} es heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido por 0-5 grupos R^{2i}. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es heterociclilo de 3 a 12 miembros no sustituido (por ejemplo, azetidinilo o pirrolidinilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido

por 1-5 grupos R^{2i}, en donde cada R^{2i} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquinilo, C_6-C_{14} arilo, -C(O)R^5, -C(O)OR^5, y -S(O)$_2$$R^5$. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos un grupo R^{2i} es C_1-C_6 alquilo o C_2-C_6 alquinilo, cada de los cuales está no sustituido o sustituido por un grupo fenilo. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos un grupo R^{2i} es C_6-C_{14} arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido por 0-5 grupos R^{4a}, en donde cada R^{4a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y C_1-C_6 alquilo (por ejemplo, isopropilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es heterociclilo de 3 a 12 miembros (por ejemplo, azetidinilo o pirrolidinilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos un grupo R^{2i} es -C(O)R^5, en donde R^5 es C_1-C_6 alquilo (por ejemplo, R^{2i} es –C(O)CH_3). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos un grupo R^{2i} es -C(O)OR^5, en donde R^5 es C_1-C_6 alquilo (por ejemplo, R^{2i} es –C(O)O-t-butilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es heterociclilo de 3 a 12 miembros (por ejemplo, azetidinilo o pirrolidinilo) sustituido por 1-5 grupos R^{2i}, en donde al menos un grupo R^{2i} es -S(O)$_2$$R^5$, en donde R^5 es C_1-C_6 alquilo (por ejemplo, R^{2i} es -S(O)$_2$$CH_3$). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido por 2-5 grupos R^{2i}, en donde al menos un grupo R^{2i} es -C(O)R^5, -C(O)OR^5, o -S(O)$_2$$R^5$, en donde R^5 es C_1-C_6 alquilo (por ejemplo, R^5 es - CH_3 o t-butilo). En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es azetidinilo, pirrolidinilo o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 0-5 R^{2i}.

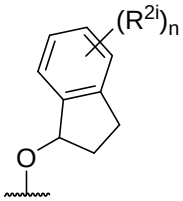
También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es –C(O)R^2 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en:  y

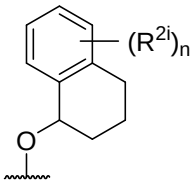


, en donde R^{2i} es como se define para la fórmula (I) y n es 0, 1, o 2. En una variación, n es 0. En otra variación, n es 1. En incluso otra variación, n es 2. En las estructuras anteriores que representan una porción -N(H)- y n es 1 o 2, se entiende que uno de los grupos R^{2i} puede reemplazar el átomo de hidrógeno de la porción -N(H)- (por ejemplo, n es 1 y R^2 es 

).

También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$, R^2 es $–OR^{2f}$, y R^{2f} es C_6-C_{14} arilo sustituido por 0-5 grupos R^{2i}. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es C_6-C_{14} arilo no sustituido (por ejemplo, indanilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo).

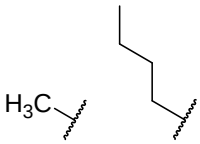
También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$ y R^2 se selecciona del grupo que consiste en: 

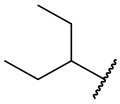
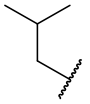
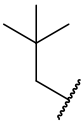
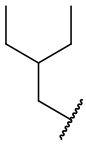
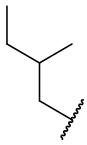
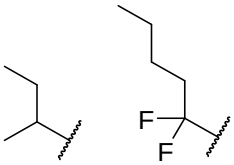
y 

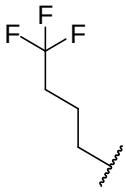
, en donde R^{2i} es como se define para la fórmula (I) y n es 0, 1, o 2. En una variación, n es 0. En otra variación, n es 1. En incluso otra variación, n es 2.

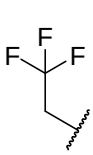
También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$, R^2 es $–OR^{2f}$, y R^{2f} es heterarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 0-5 grupos R^{2i}. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2f} es heteroarilo no sustituido de 5 a 10 miembros.

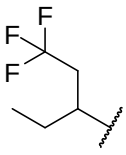
También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es –C(O)R^2 y R^2 es -$NR^{2g}R^{2h}$. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2g} es hidrógeno y R^{2h} es C_1-C_6 alquilo sustituido por 0-5 halógeno. En otro aspecto de la modalidad anterior, R^{2g} es C_1-C_6 alquilo sustituido por 0-5 halógeno y R^{2h} es C_1-C_6 alquilo sustituido por 0-5 halógeno.

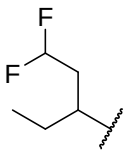
También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es –C(O)R^2 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en: 

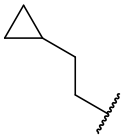
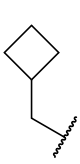
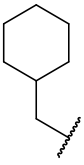
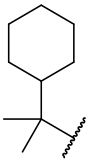
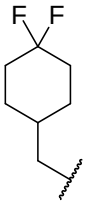
,
, 
, 
,
, 
, 
, 
, 

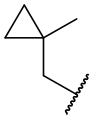
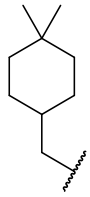
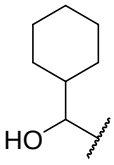
, 

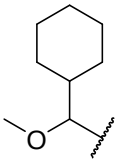
, 

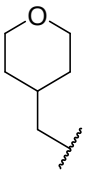
, 

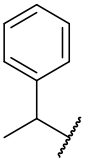
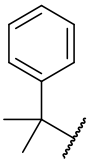
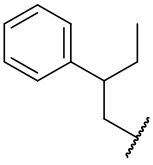
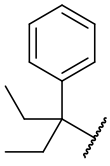
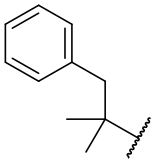
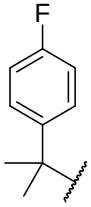
, 

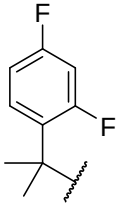
,
, 
, 
, 
, 
, 

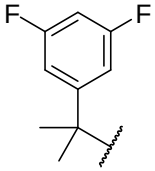
, 
, 
, 

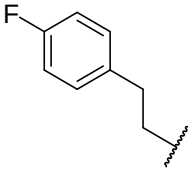
, 

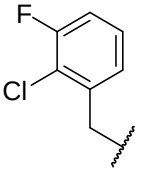
, 

, 
, 
, 
, 
, 
, 

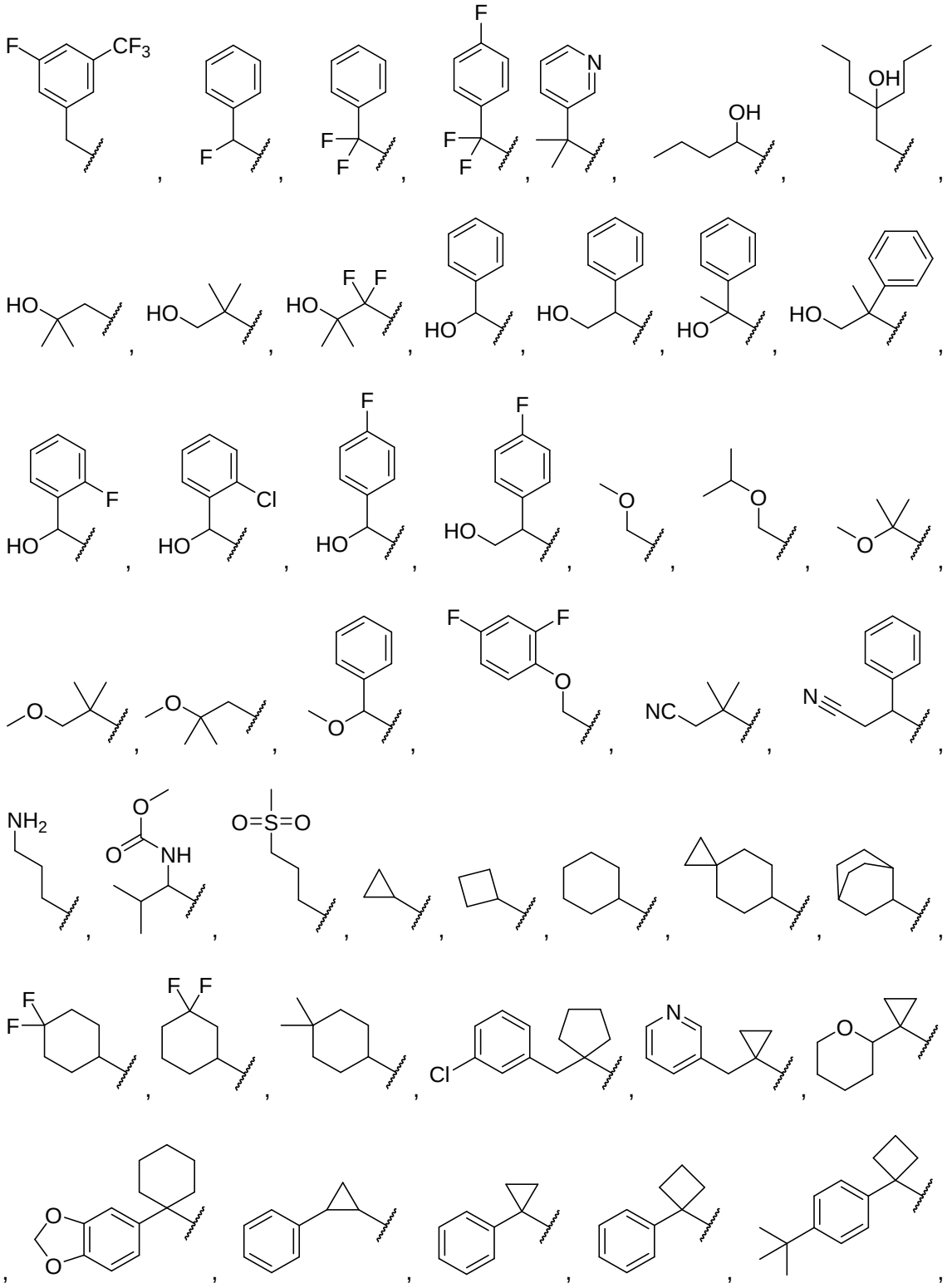
, 

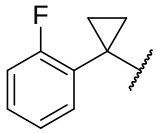
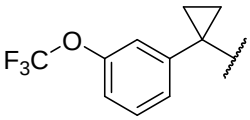
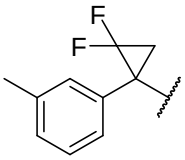
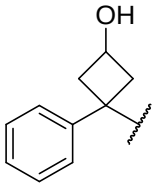
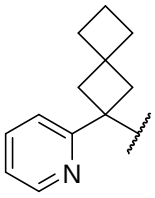
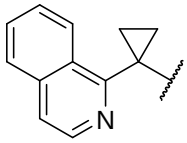
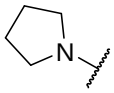
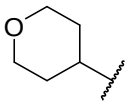
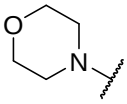
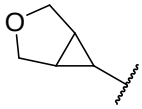
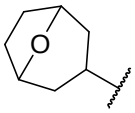
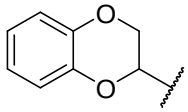
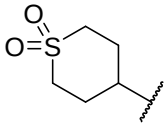
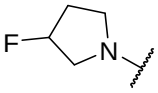
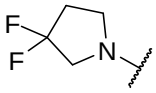
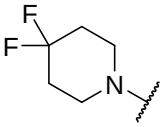
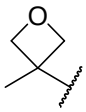
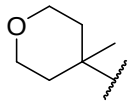
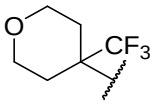
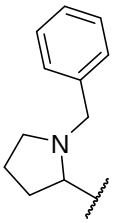
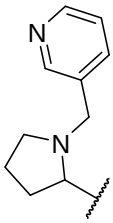
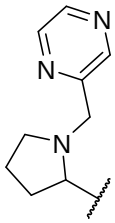
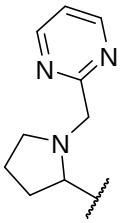
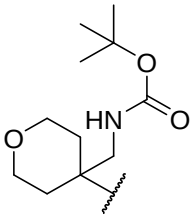
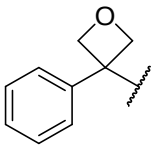
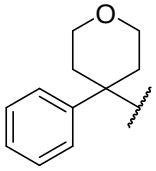
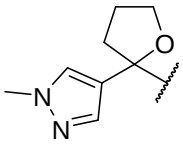
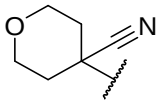
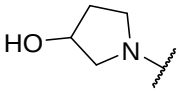
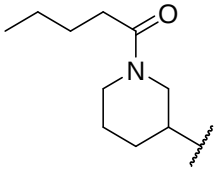
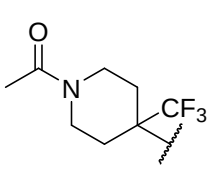
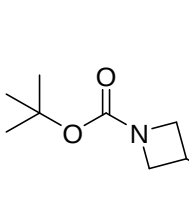
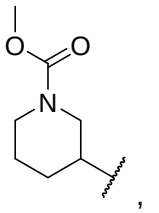
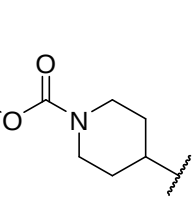
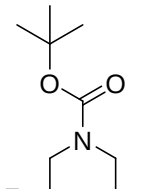
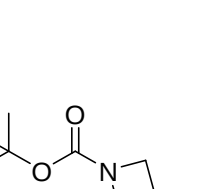
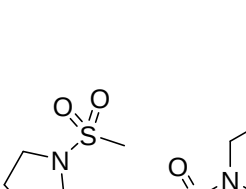
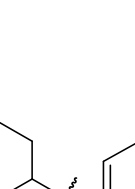
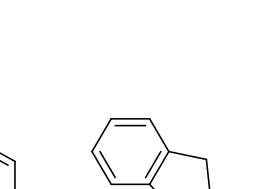
, 

, 

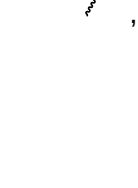
, 

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

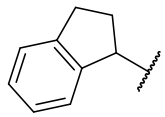
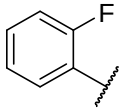
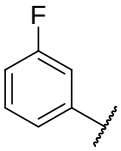
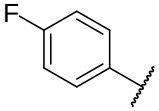
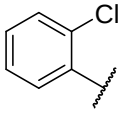
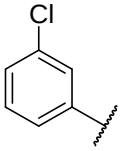
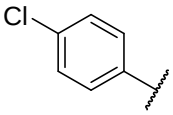
,

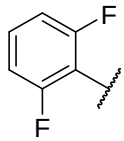
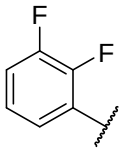
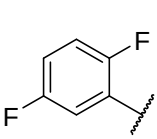
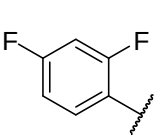
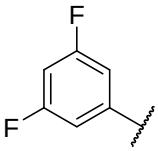
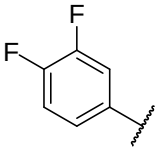
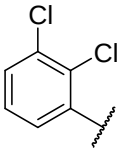
,

,

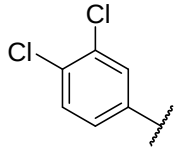
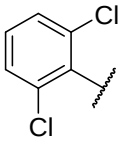
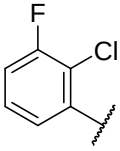
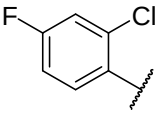
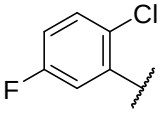
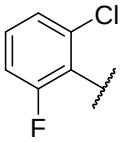
,

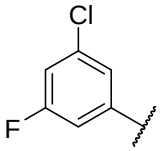
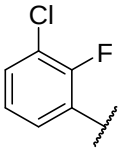
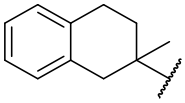
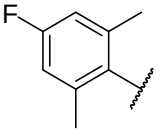
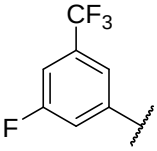
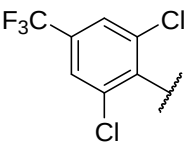
,

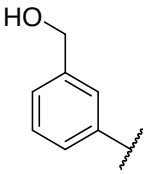
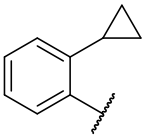
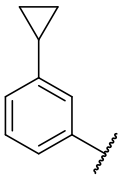
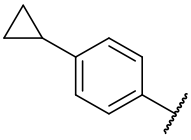
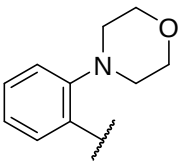
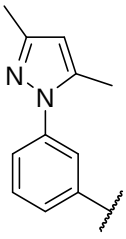
,

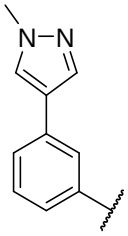
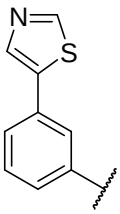
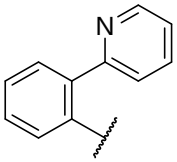
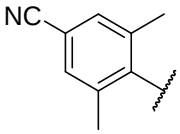
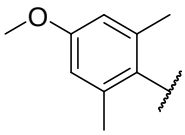
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

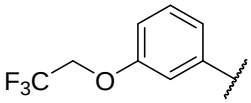
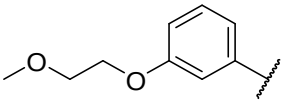
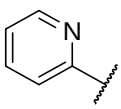
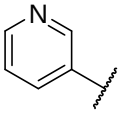
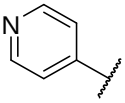
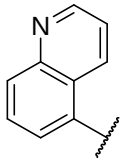
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

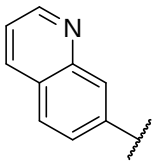
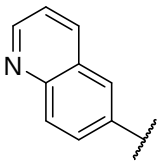
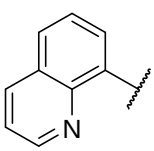
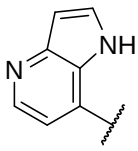
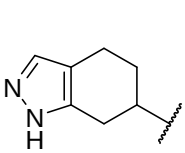
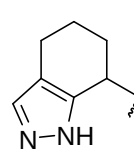
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

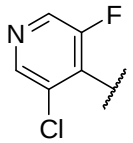
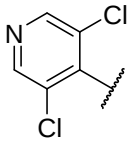
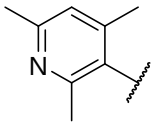
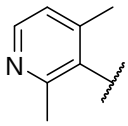
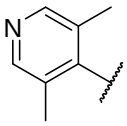
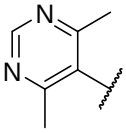
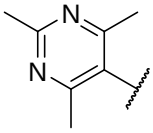
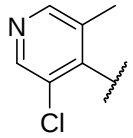
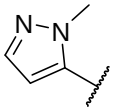
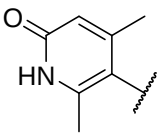
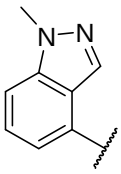
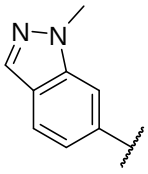
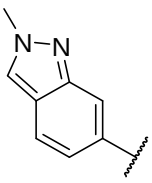
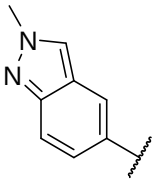
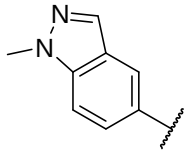
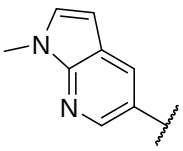
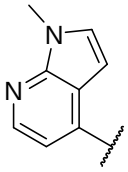
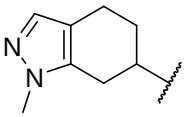
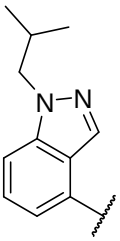
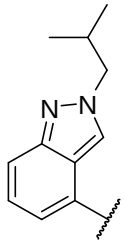
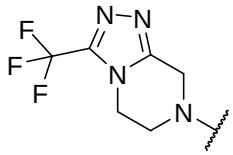
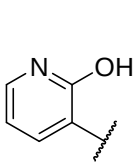
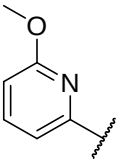
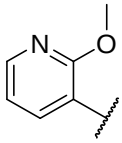
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

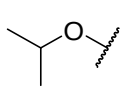
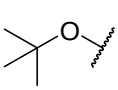
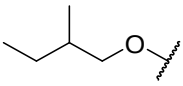
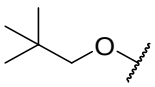
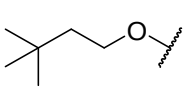
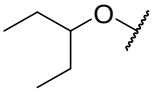
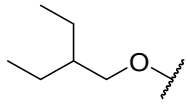
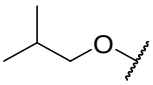
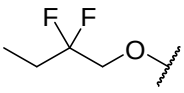
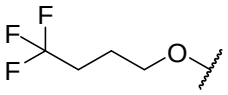
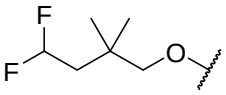
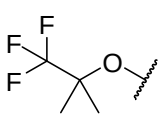
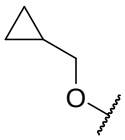
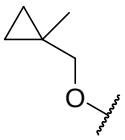
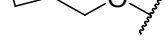
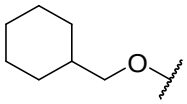
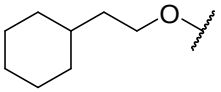
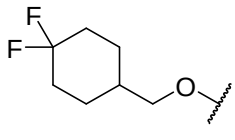
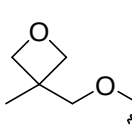
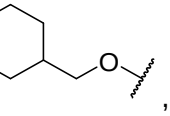
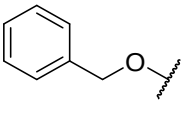
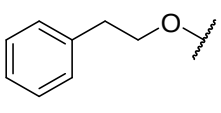
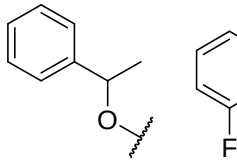
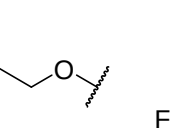
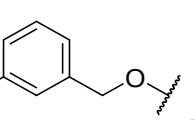
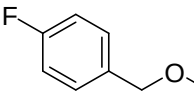
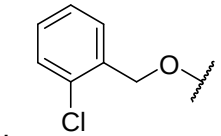
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

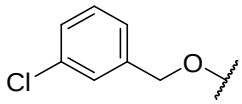
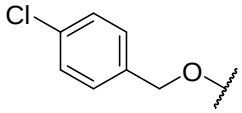
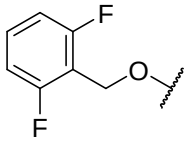
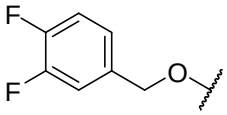
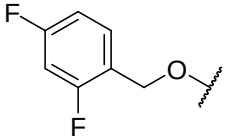
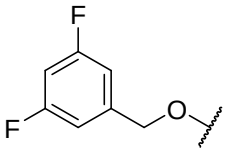
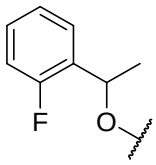
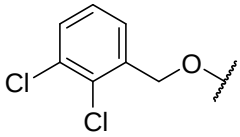
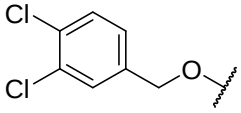
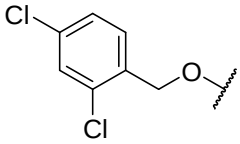
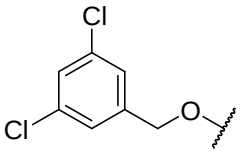
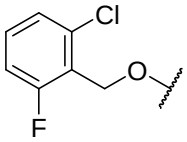
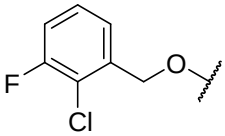
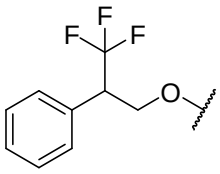
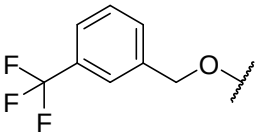
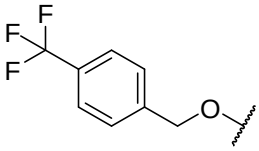
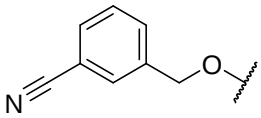
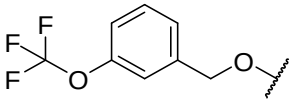
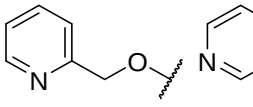
 ,  ,  ,  ,  ,

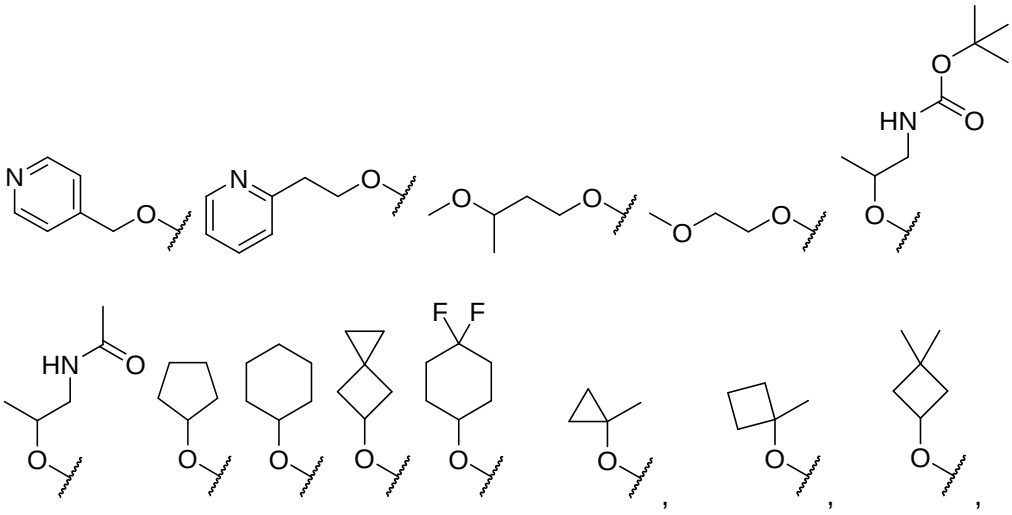
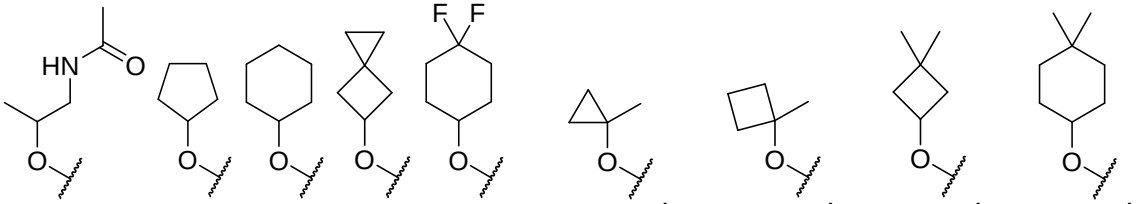
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

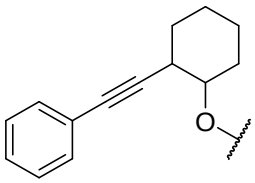
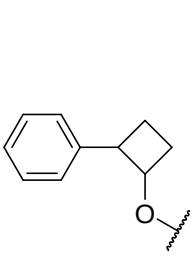
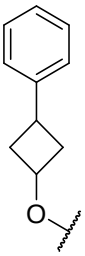
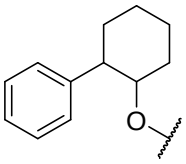
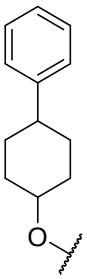
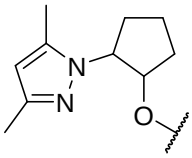
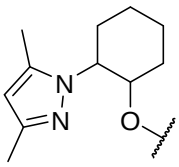
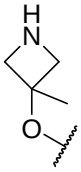
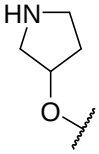
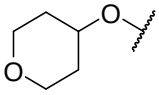
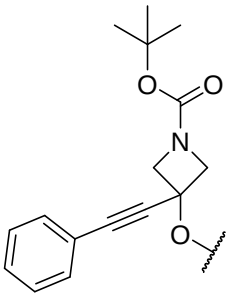
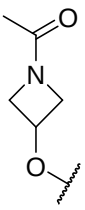
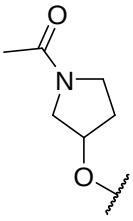
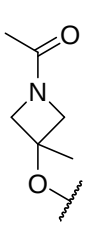
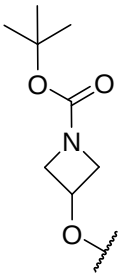
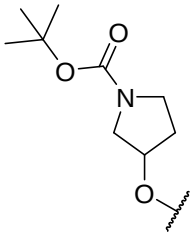
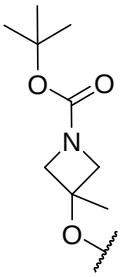
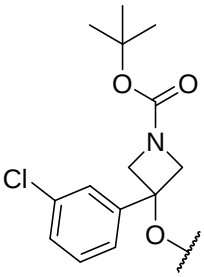
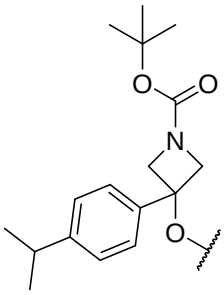
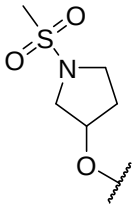
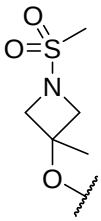
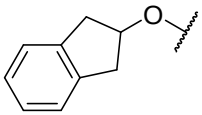
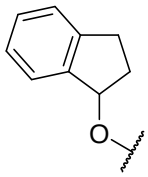
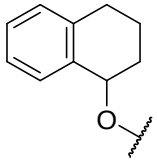
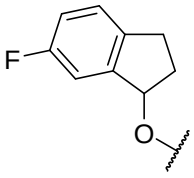
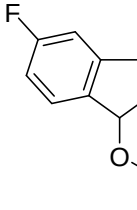
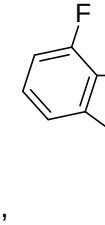

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,







,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

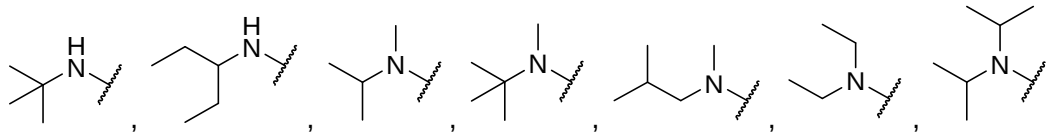
,

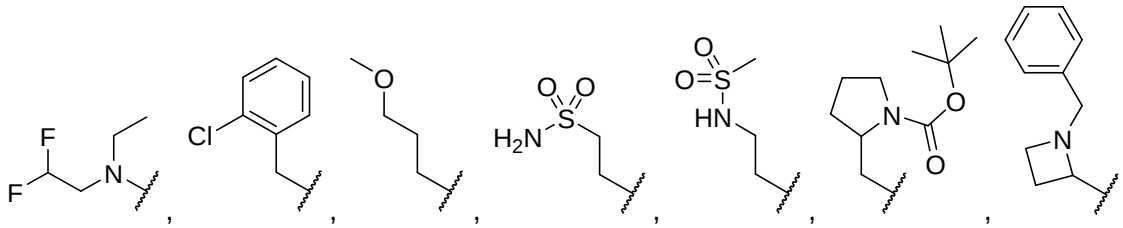
,

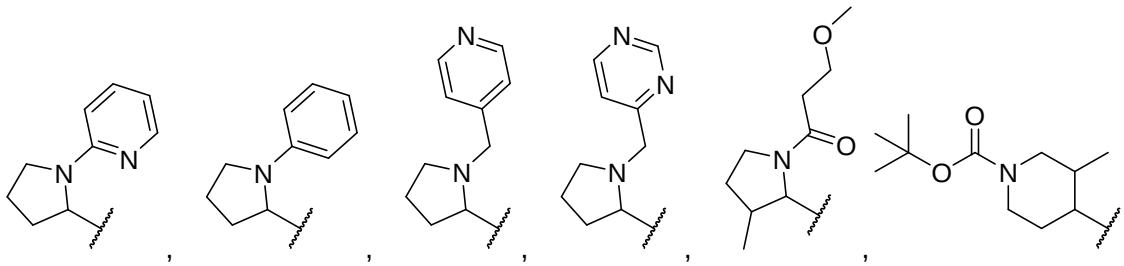
,

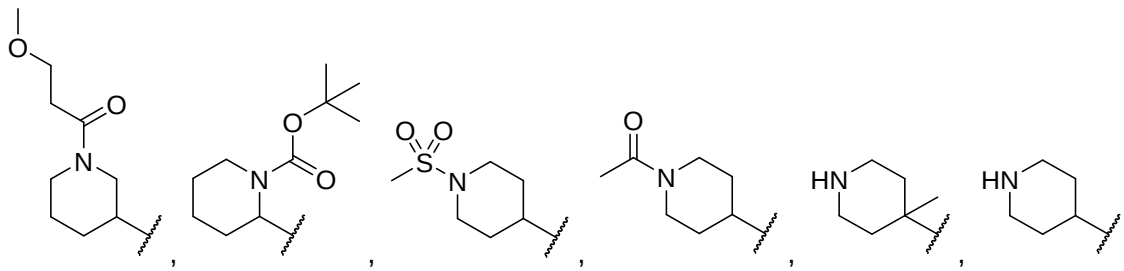
,

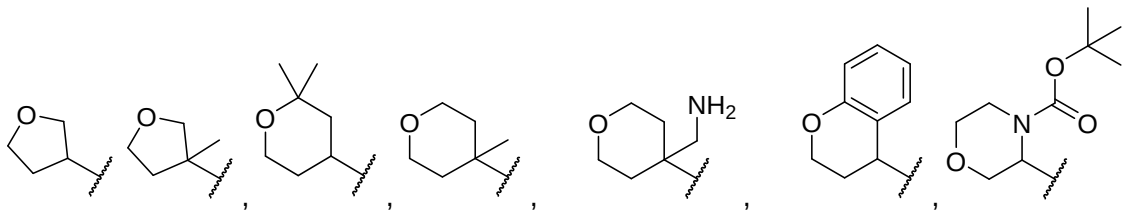
,

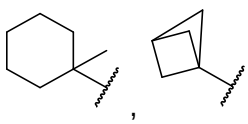


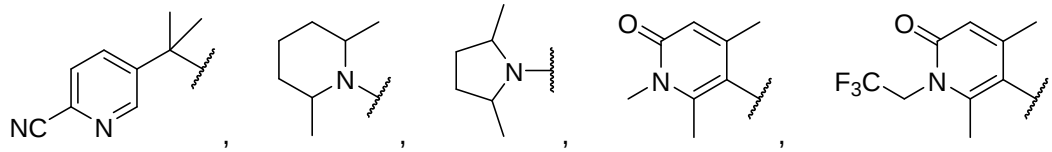


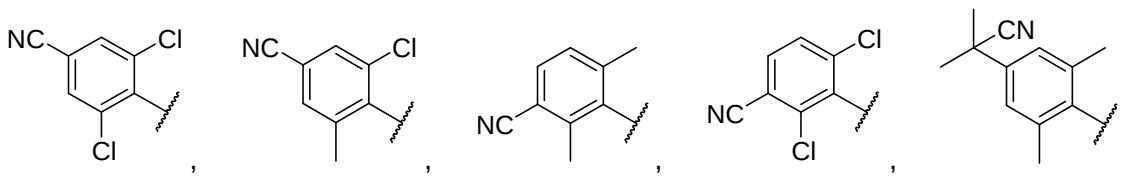


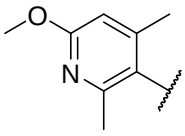
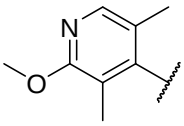
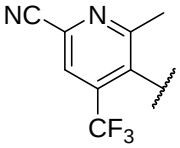
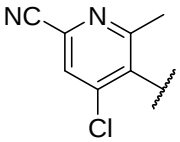
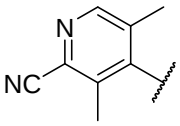
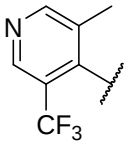
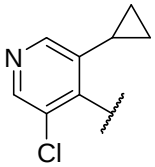
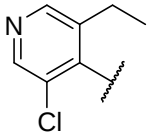
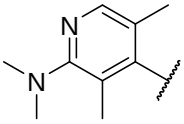


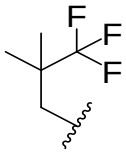
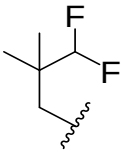


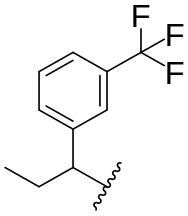
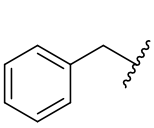
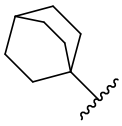
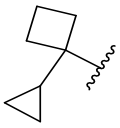
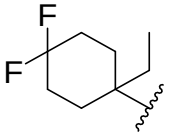
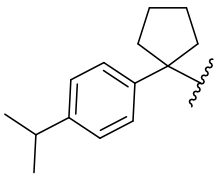


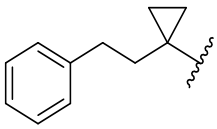
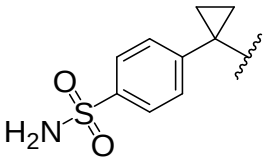
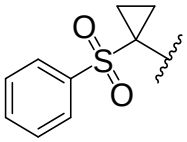
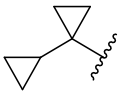
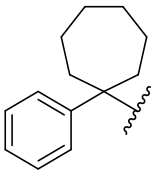


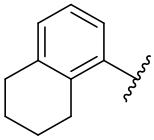
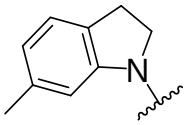
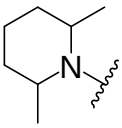
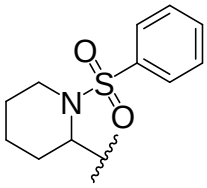
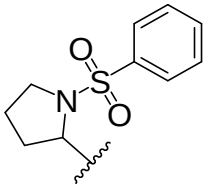


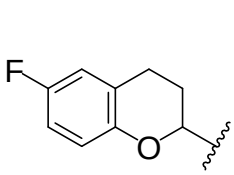
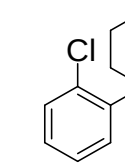
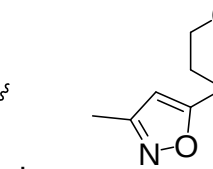
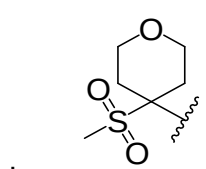

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es–C(O)R^2 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

,

,


,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,


,

,

,

,

,


,

,

,

,

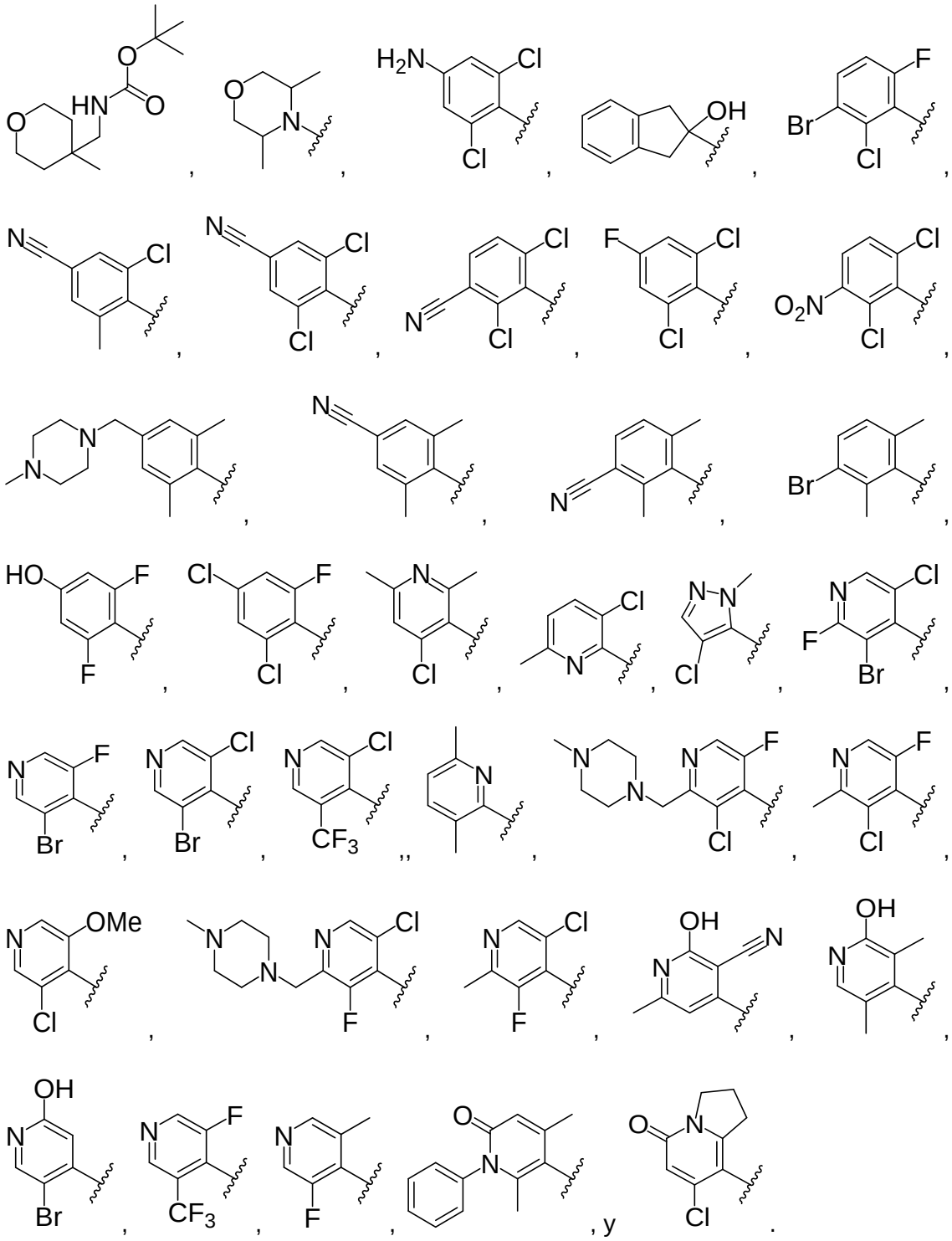
,

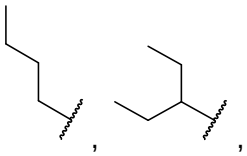
,

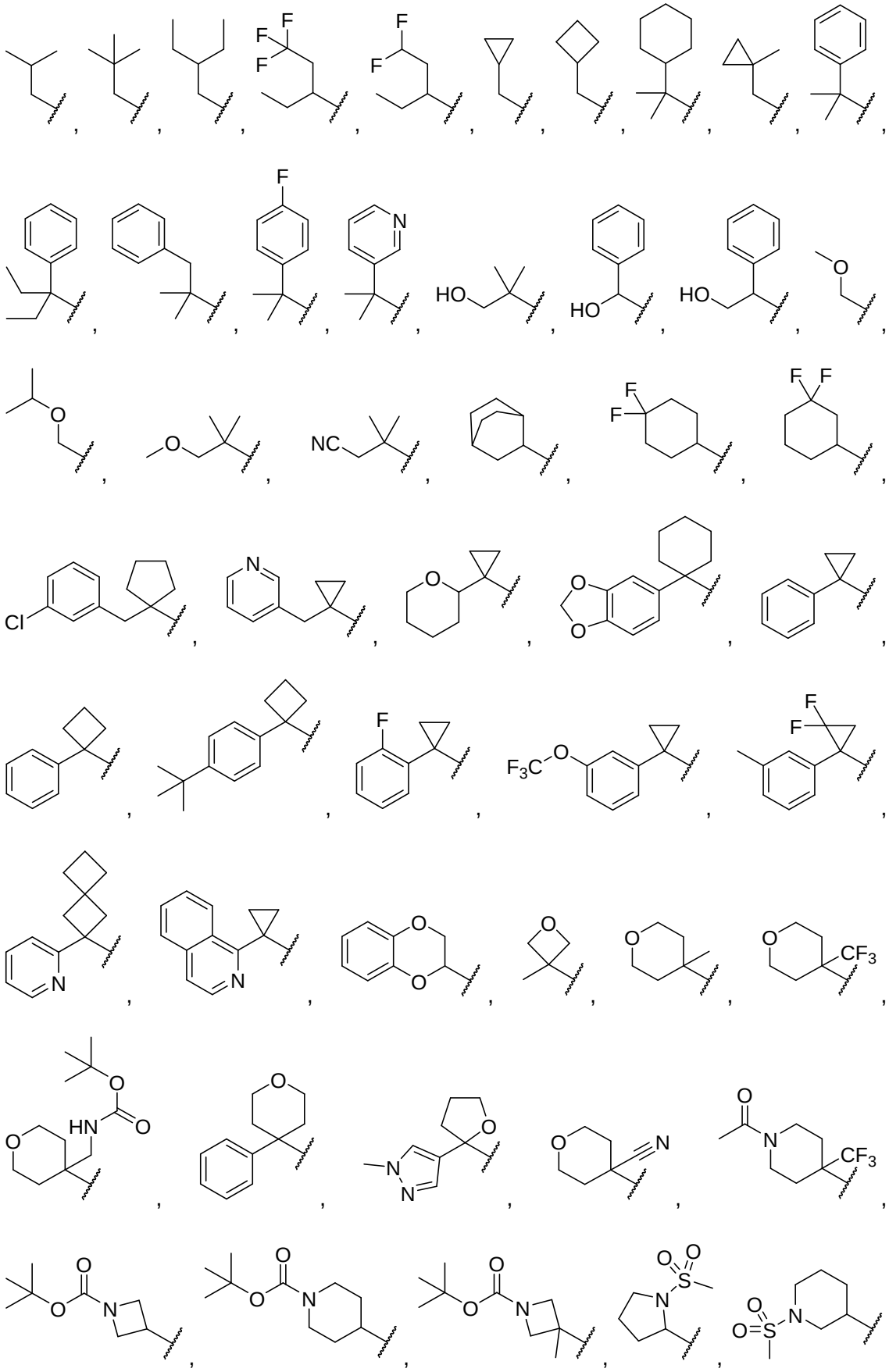
,

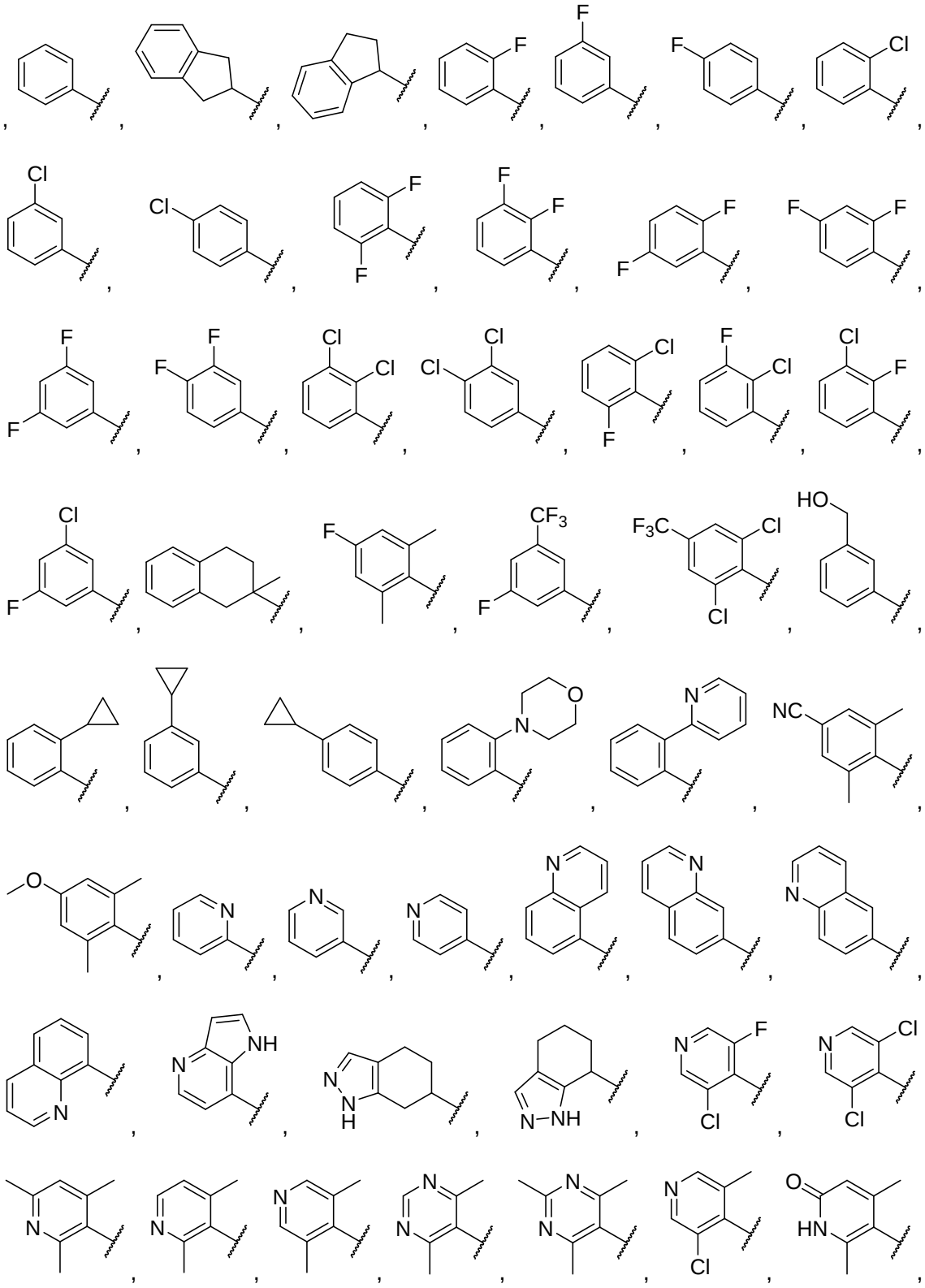
,

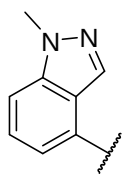
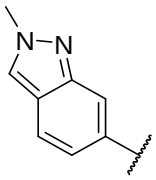
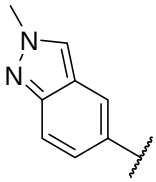
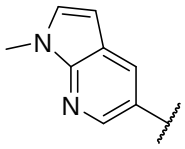
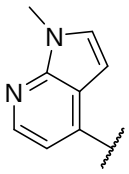
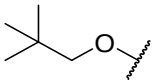
,

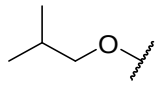
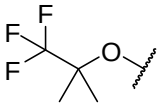
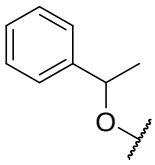
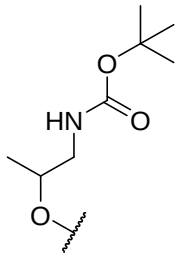
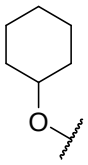
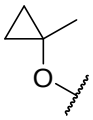
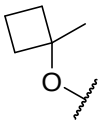


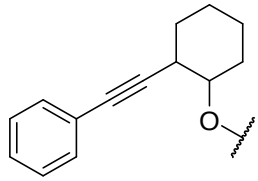
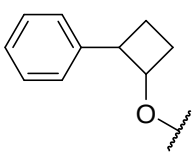
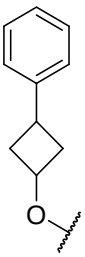
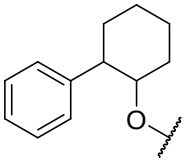
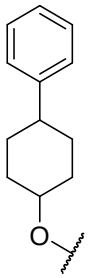
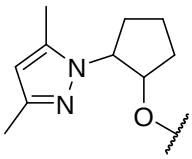
También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es–C(O)R^2 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en: 

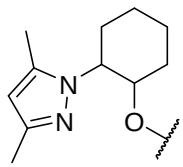
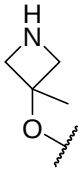
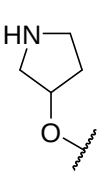
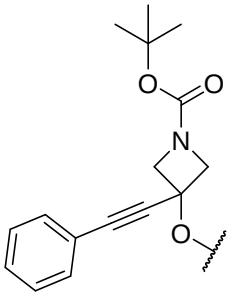
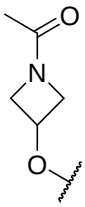
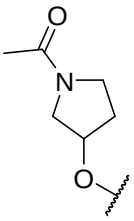
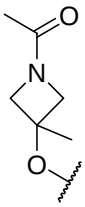


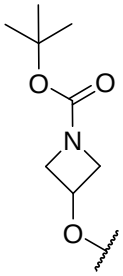
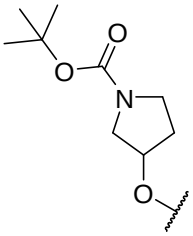
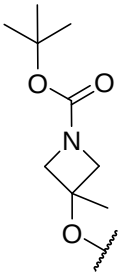
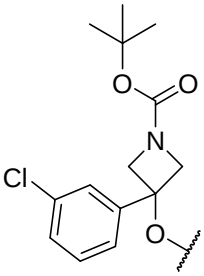
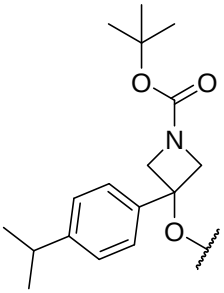
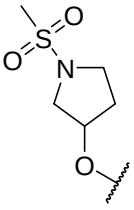


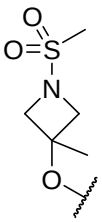
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

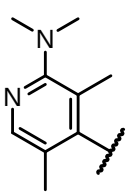
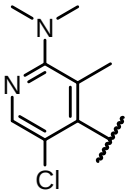
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

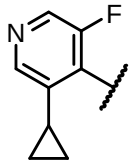
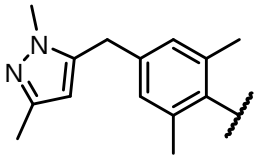
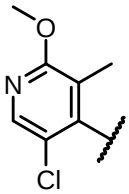
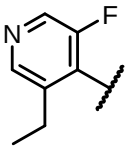
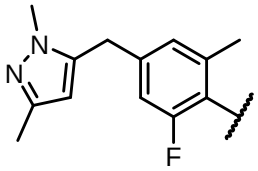
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

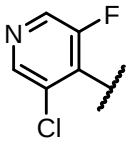
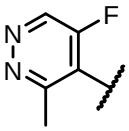
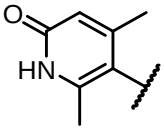
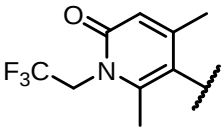
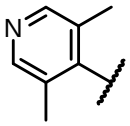
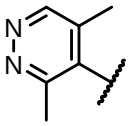
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

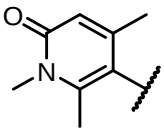
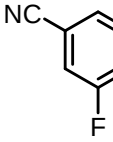
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

y  .

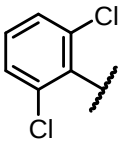
También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es–C(O)R^2 y R^2 se selecciona del grupo que consiste en:  , 

,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

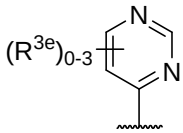
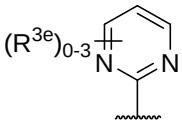
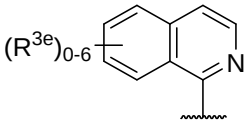
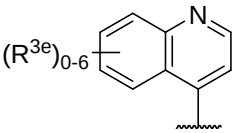
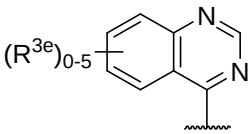
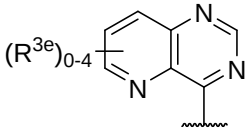
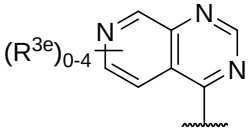
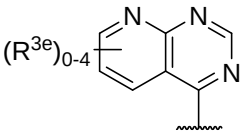
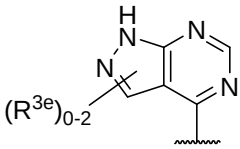
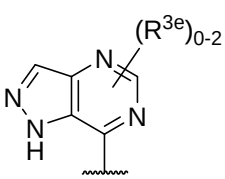
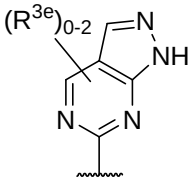
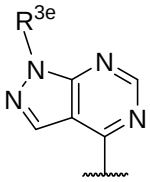
 ,  , , , , ,

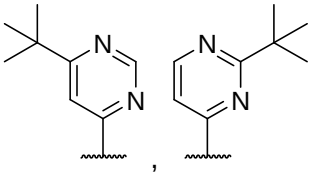
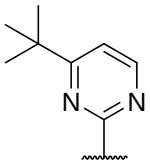
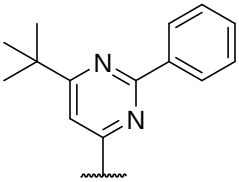
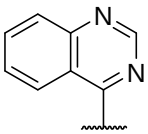
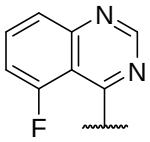
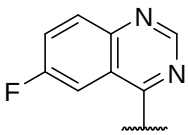
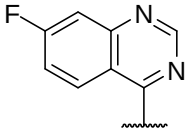
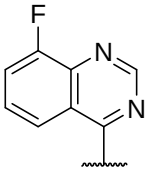
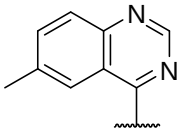
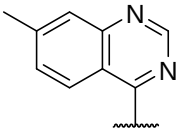
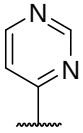
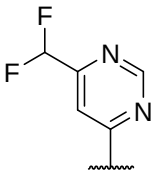
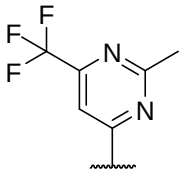
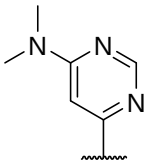
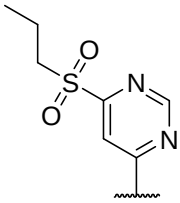
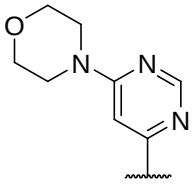
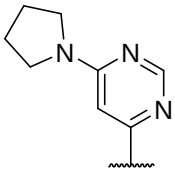
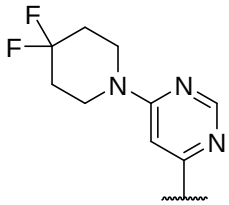
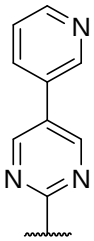
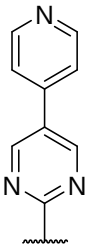
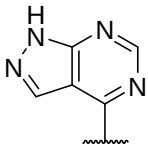
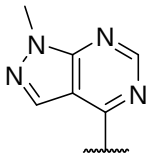
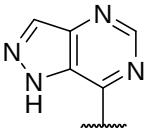
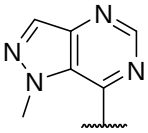
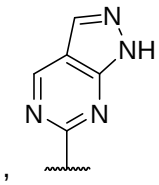
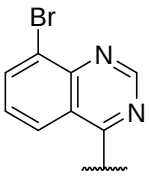
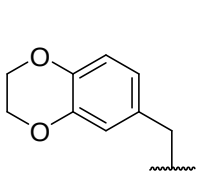
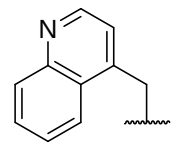
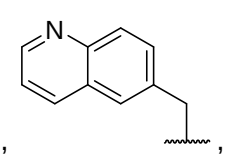
 , , , , , , y

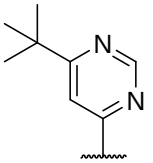
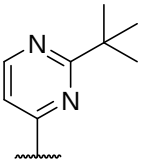
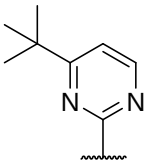
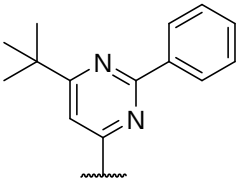
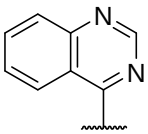
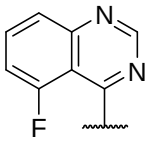
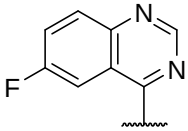
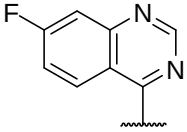
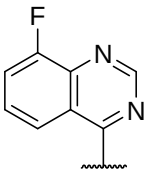
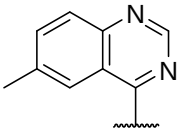
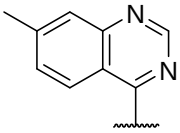
 .

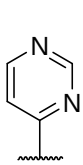
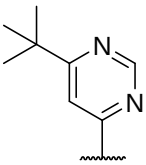
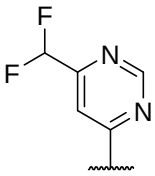
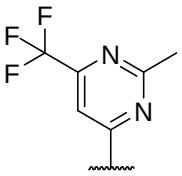
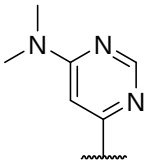
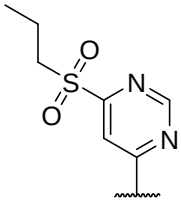
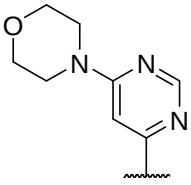
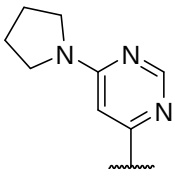
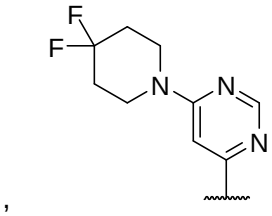
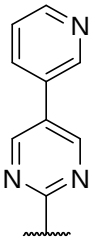
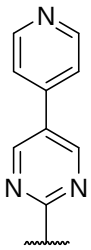
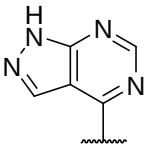
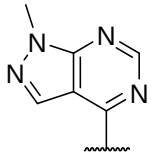
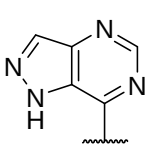
También se proporciona en otra modalidad un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es R^3. En un aspecto, R^3 es heteroarilo de 5 a 10 miembros (por ejemplo, pirimidinilo o quinazolinilo) sustituido por 0-5 grupos R^{3e}, en donde cada grupo R^{3e} se selecciona independientemente de halógeno; C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por halógeno; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por halógeno o C_1-C_6 alquilo; y C_1-C_6 alcoxi. En un aspecto, R^3 es heteroarilo no sustituido de 5 a 10 miembros. En un aspecto, R^3 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 1-5 grupos R^{3e} , en donde cada grupo R^{3e} se selecciona independientemente de halógeno, C_1-C_6 alquilo, y C_6-C_{14} arilo. En un aspecto, R^3 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 1-5 grupos R^{3e}, en donde al menos un grupo R^{3e} es halógeno.

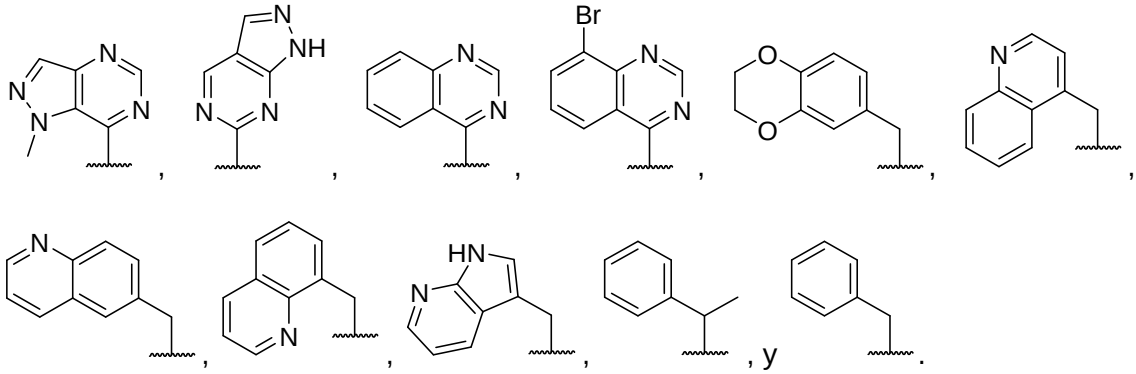
En un aspecto, R^3 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 1-5 grupos R^{3e}, en donde al menos un grupo R^{3e} es C_1-C_4 alquilo. En un aspecto, R^3 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 1-5 grupos R^{3e}, en donde al menos un grupo R^{3e} es fenilo. En un aspecto, R^3 es heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido por 2-5 grupos R^{3e}, en donde al menos un grupo R^{3e} es C_1-C_6 alquilo, y en donde al menos un grupo R^{3e} es C_6-C_{14} arilo.

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es R^3 y R^3 se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde cada R^{3e} es independientemente R^4. En las estructuras anteriores en donde la porción -N(H)- está presente como se muestra y la estructura está sustituida por al menos un grupo R^{3e}, se entiende que uno de los grupos R^{3e} puede reemplazar el átomo de hidrógeno de la porción -N(H)- (por ejemplo, R^3 es ).

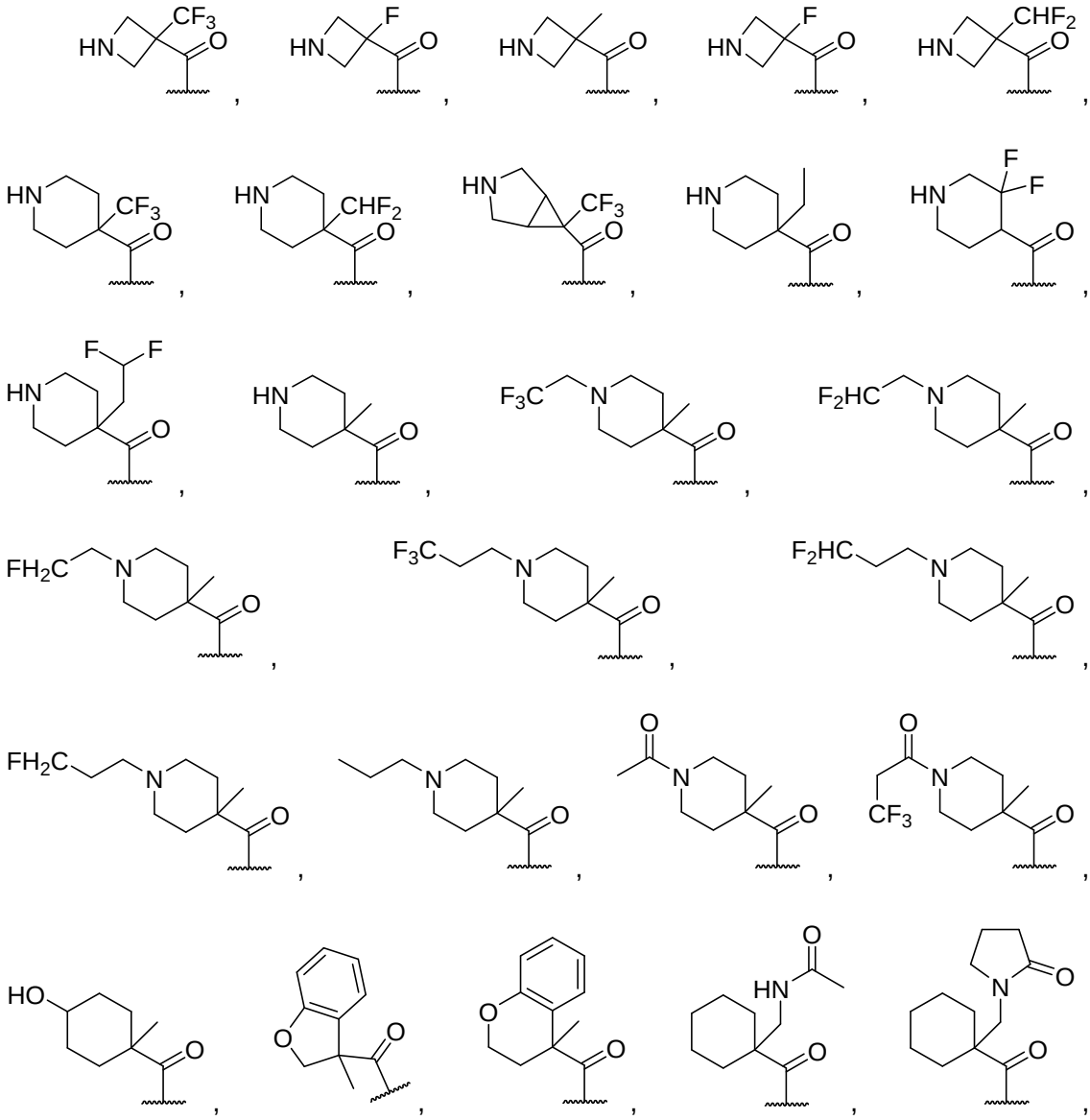
También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es R^3 y R^3 se selecciona del grupo que consiste en:  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

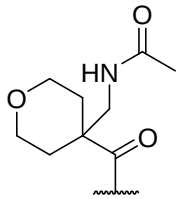
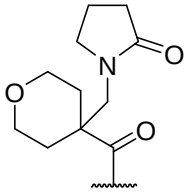
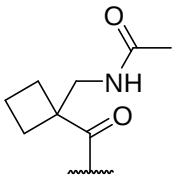
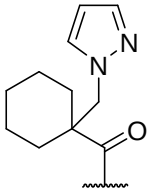
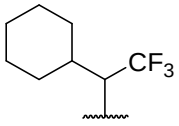
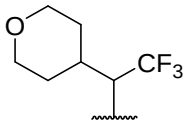
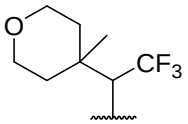
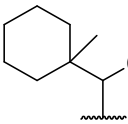
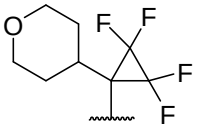
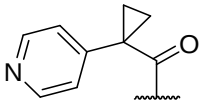
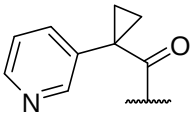
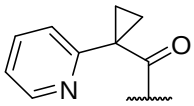
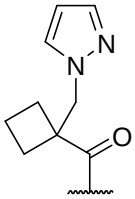
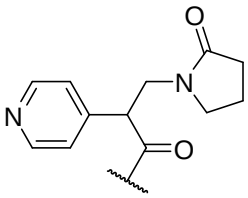
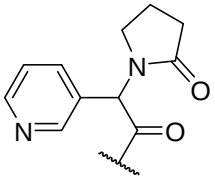
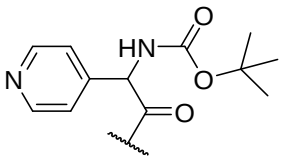
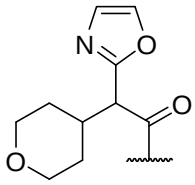
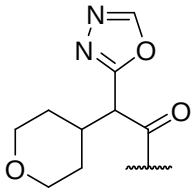
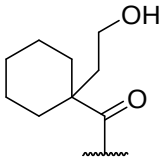
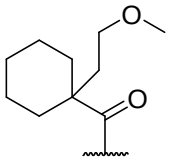
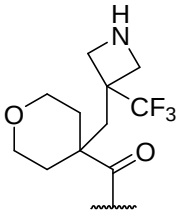
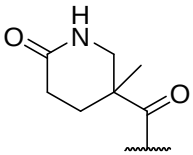
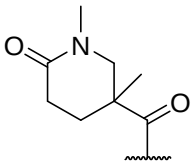
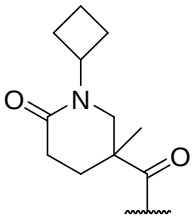
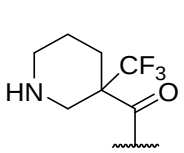
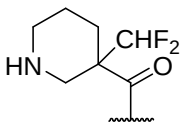
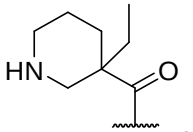
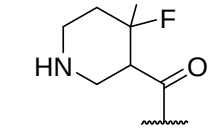
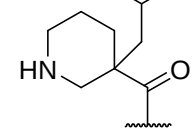
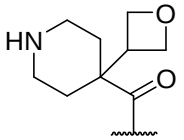
También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es R^3 y R^3 se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es R^3 y R^3 se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , .



También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G se selecciona del grupo que consiste en:



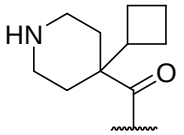
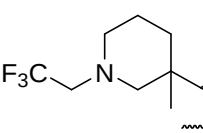
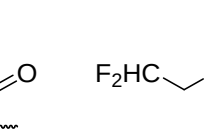
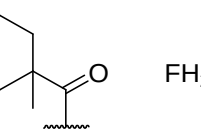
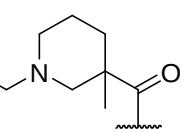

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

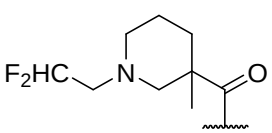
,

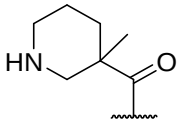
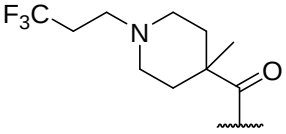
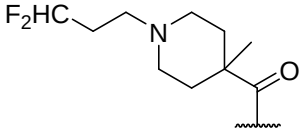
,

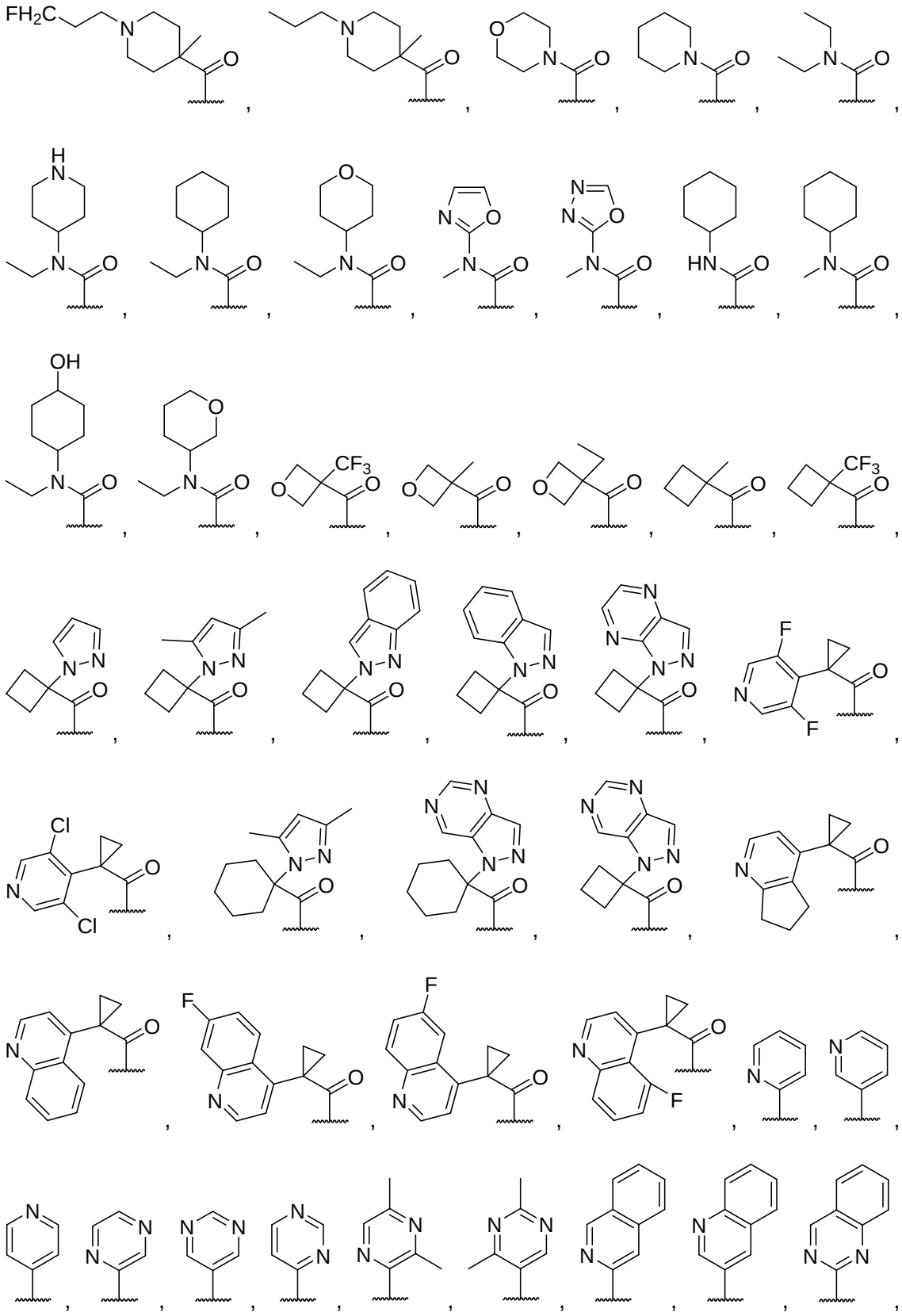
,

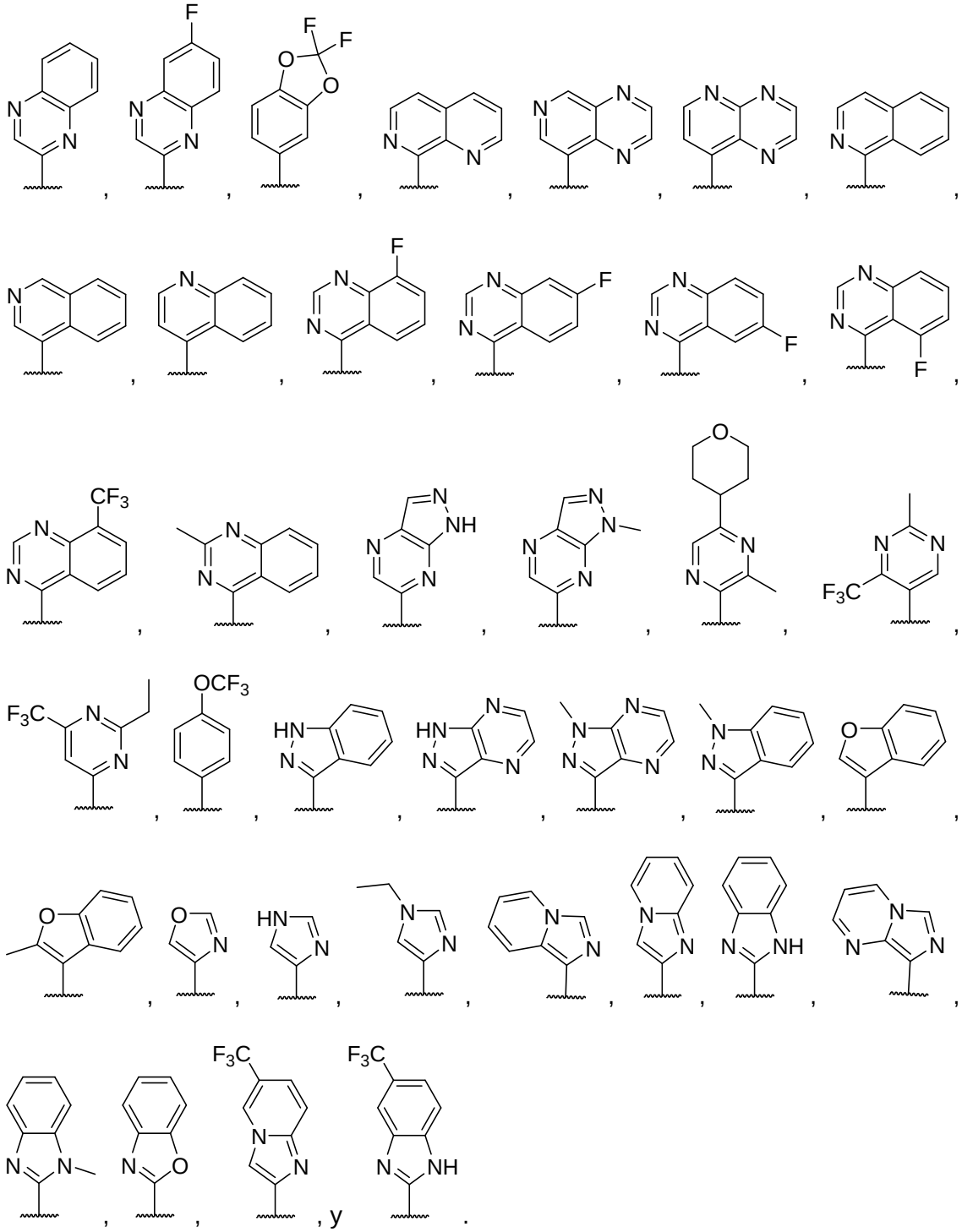
,

,

,

,

,

,

,

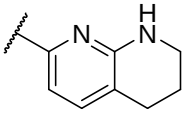
,

,

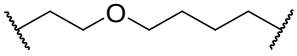
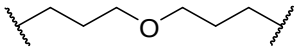
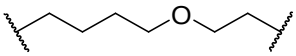
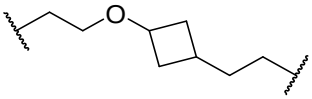
,

,

,

,





En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde el compuesto tiene una cualquiera o más de las siguientes características:

(I) R^1 es  ;

(II) $-L^1-O-L^2-Y-L^3-$ se toman juntos para formar una porción seleccionada del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  ;

(III) G es $–C(O)R^2$ o R^3 en donde:

(A) R^2 es:

(i) C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por $R^{2a,}$ tal como metilo, etilo, isopropilo, o terc-butilo, cada uno de los cuales está sustituido por 0-5 grupos R^{2a};

(ii) C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido por R^{2b}, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o espiro[3.3]heptanilo, cada uno de los cuales está sustituido por 0-5 grupos R^{2b};

(iii) heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido por R^{2c}, tal como heterociclilo de 4 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O y N (por ejemplo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo), cada uno de los cuales está sustituido por 0-5 grupos R^{2c};

(iv) C_6-C_{14} arilo opcionalmente sustituido por R^{2d}, tal como fenilo sustituido por 0-5 grupos R^{2d}; o

(v) heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por R^{2e}, tal como piridinilo, pirimidinilo, indazolilo o quinolinilo, cada uno de los cuales está sustituido por 0-5 grupos R^{2e}; y

en donde cada R^{2a}, R^{2b}, R^{2d}, y R^{2e} es independientemente R^4, R^{2c} es oxo o R^4, y R^4 es halóogeno, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CN, $-OR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^5C(O)OR^6$, o $-S(O)_2R^5$, en donde el C_1-C_6 alquilo, C_3-C_8 cicloalquilo, heterociclilo de 3 a 12 miembros, C_6-C_{14} arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros de R^4 están independientemente opcionalmente sustituidos por R^{4a}, en donde R^{4a} es halógeno,

$-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)OR^{10}$, -CN, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_6-C_{14} arilo, o C_1-C_6 alquilo, en donde

R^8 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por halógeno,

R^9 es hidrógeno, y

R^{10} es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, y

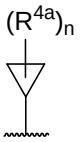
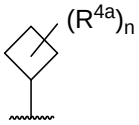
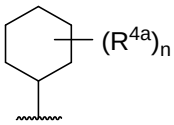
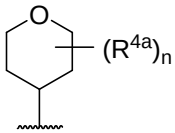
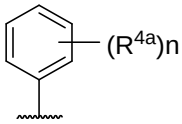
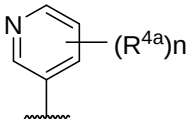
(B) R^3 es:

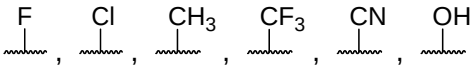
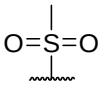
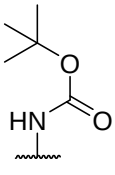
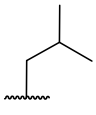
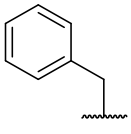
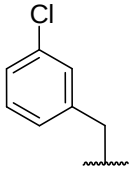
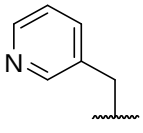
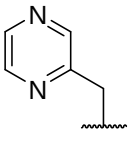
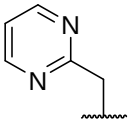
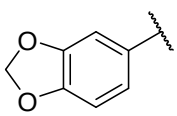
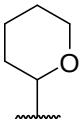
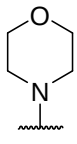
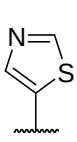
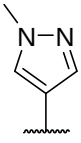
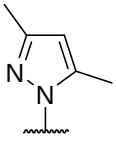
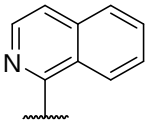
(vi) C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por R^{3a}, tal como metilo o etilo, cada uno de los cuales está sustituido por 1 grupo R^{3a}, en donde R^{3a} es fenilo o quinazolinilo; o

(vii) heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por R^{3e}, tal como pirimidinilo, quinazolinilo o pirazolopirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido por 0-5 grupos R^{3e};

En un aspecto de esta variación, se aplican (I) y (II), y G es $–C(O)R^2$. En otro aspecto de esta variación, se aplican (I) y (II), y G es R^3. En otra variación, se aplican (I) y (II), G es $–C(O)R^2$, y se aplica (i). En otra variación, se aplican (I) y (II), G es $–C(O)R^2$, y se aplica (ii). En otra variación, se aplican (I) y (II), G es $–C(O)R^2$, y se aplica (iii). En otra variación, se aplican (I) y (II), G es $–C(O)R^2$, y se aplica (iv). En otra variación, se aplican (I) y (II), G es $–C(O)R^2$, y se aplica (v). En otra variación, se aplican (I) y (II), G es R^3, y se aplica (vi). En otra variación, se aplican (I) y (II), G es R^3, y se aplica (vii).

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$, R^2 es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por R^{2a}, C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido por R^{2b}, heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido por R^{2c}, C_6-C_{14} arilo opcionalmente sustituido por R^{2d}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por R^{2e}, en donde cada R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, y R^{2e} es independientemente R^4, en donde cada R^4 se selecciona

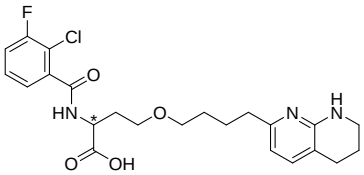
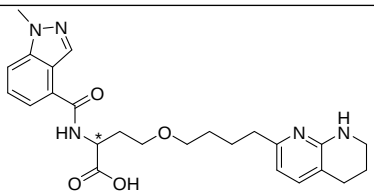
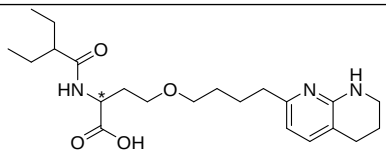
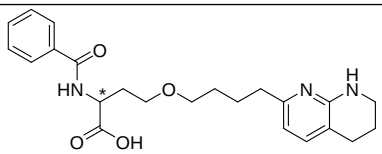
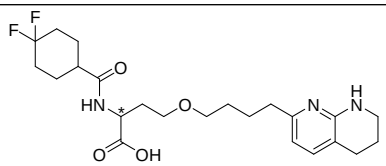
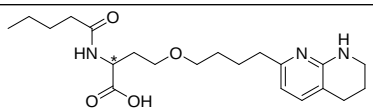
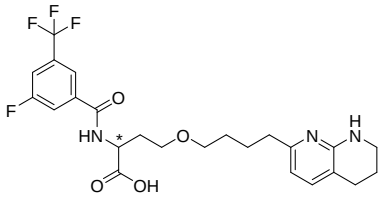
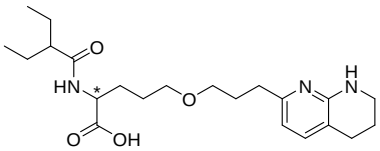
independientemente del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  , y  , en donde cada R^{4a} es independientemente halógeno, $-OR^8$, $-NR^8R^9$, $-C(O)OR^8$, $-NR^8C(O)OR^{10}$, -CN, heteroarilo de 5 a 10 miembros, C_6-C_{14} arilo, o C_1-C_6 alquilo, en donde R^8, R^9, y R^{10} son como se define para la fórmula (I), y n es 0, 1, o 2. En una variación, n es 0. En otra variación, n es 1. En incluso otra variación, n es 2.

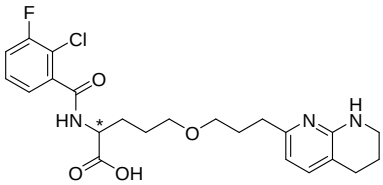
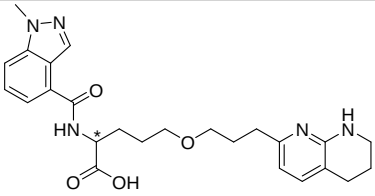
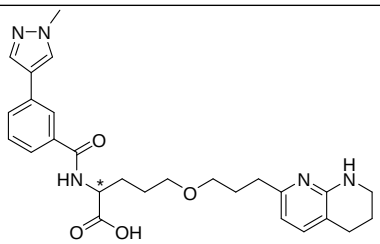
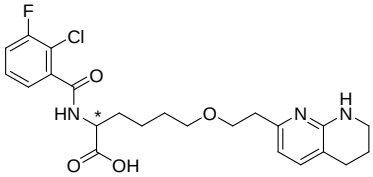
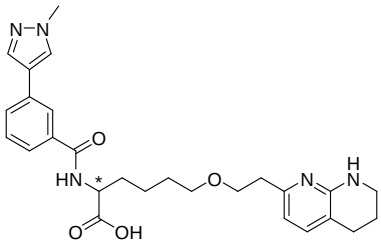
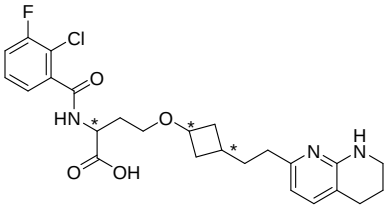
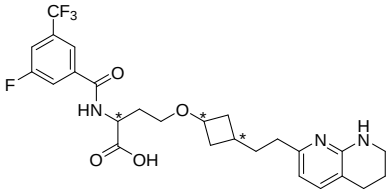
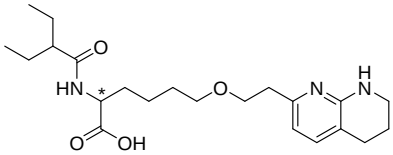
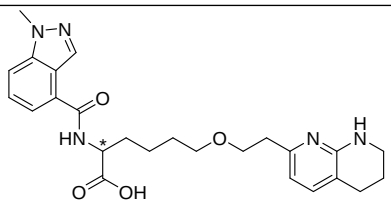
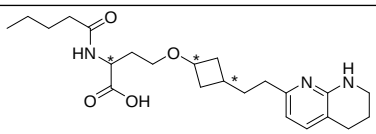
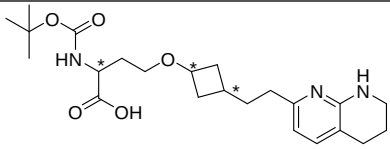
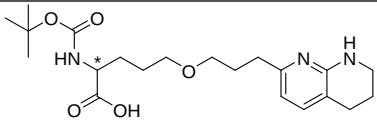
También se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal de este, en donde G es $–C(O)R^2$, R^2 es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido por R^{2a}, C_3-C_8 cicloalquilo opcionalmente sustituido por R^{2b}, heterociclilo de 3 a 12 miembros opcionalmente sustituido por R^{2c}, C_6-C_{14} arilo opcionalmente sustituido por R^{2d}, o heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido por R^{2e}, en donde cada R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, y R^{2e} es independientemente R^4, en donde cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

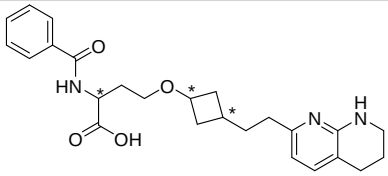
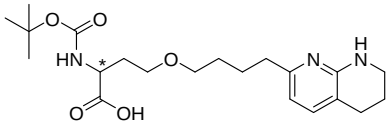
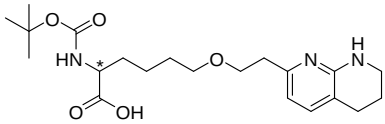
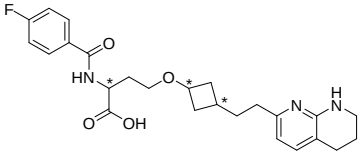
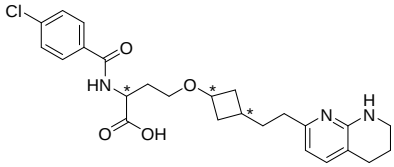
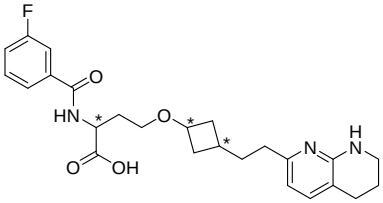
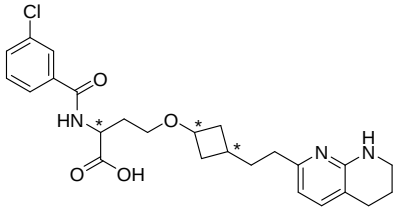
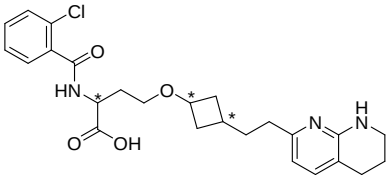
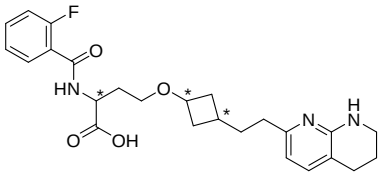
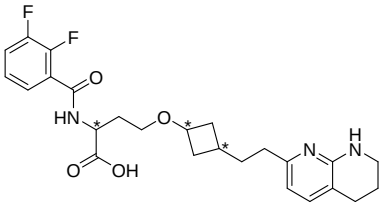
Cuando se contempla una porción, se entiende que la porción puede unirse al resto de la estructura en cualquier posición disponible. Por ejemplo, 3-cloro-5-metilpiridinilo puede estar unido al resto de la estructura en la posición 2-, 4- o 6 (es decir, 3-cloro-5-metilpiridin-2-ilo, 3-cloro- 5-metilpiridin-4-ilo o 3-cloro-5-metilpiridin-6-ilo, respectivamente). Los grupos R^2 y R^3 descritos en la presente se muestran unidos en posiciones específicas (por ejemplo, pirimid-4-ilo, quinazolin-4-ilo, o isoquinolin-1-ilo), pero también pueden unirse a través de cualquier otra valencia disponible (por ejemplo, pirimid-2-ilo, quinazolin-2-ilo, o isoquinolin-3-ilo, respectivamente).

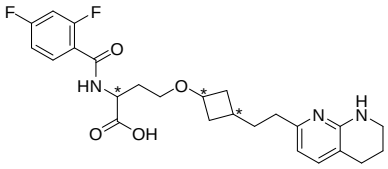
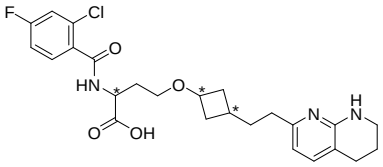
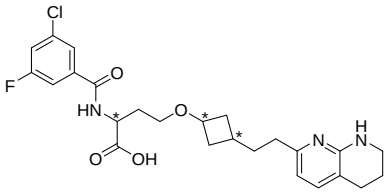
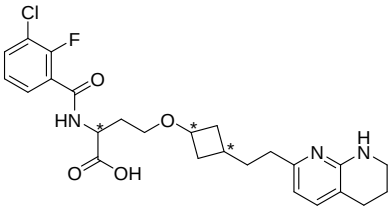
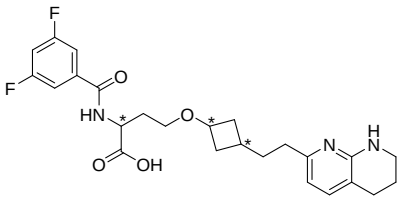
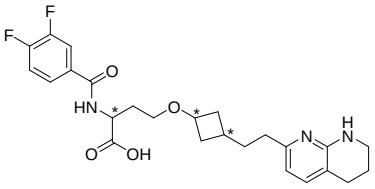
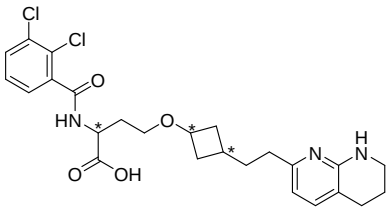
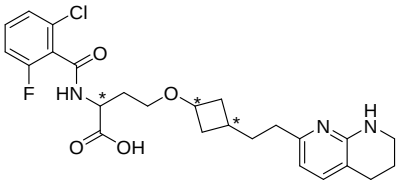
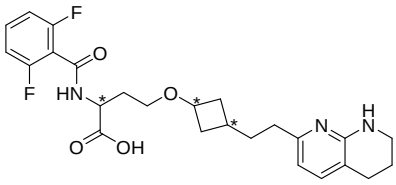
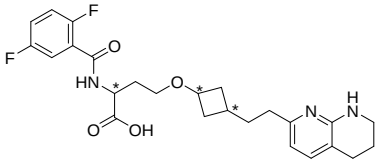
Los compuestos representativos se enumeran en la Tabla 1.

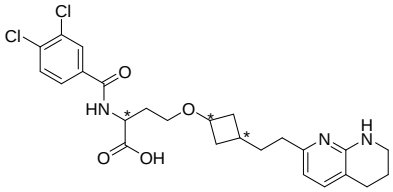
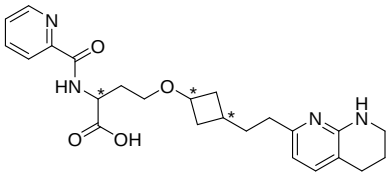
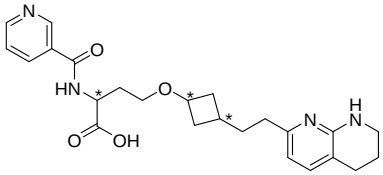
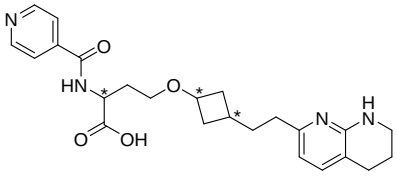
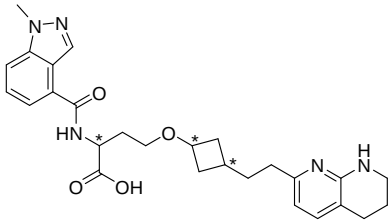
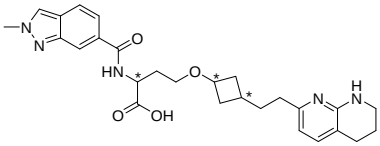
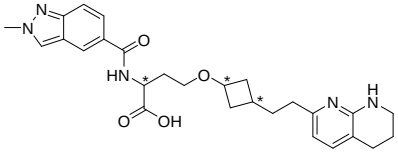
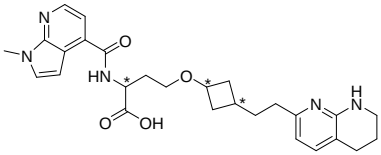
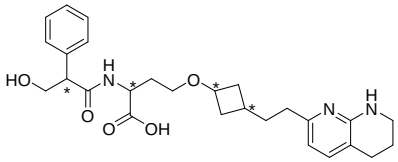
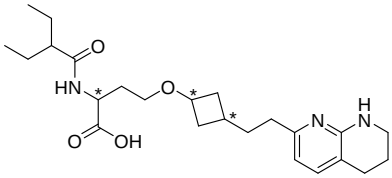
Tabla 1

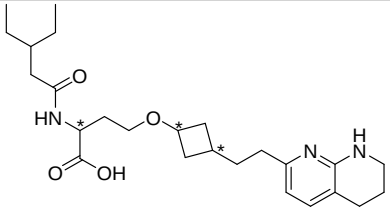
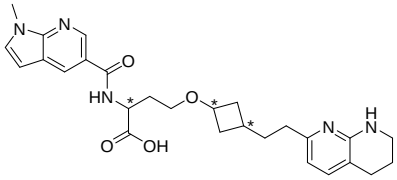
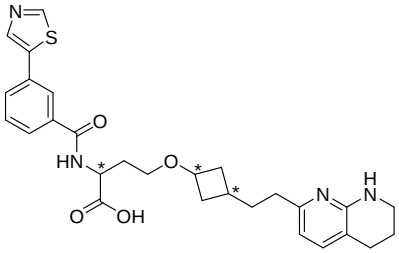
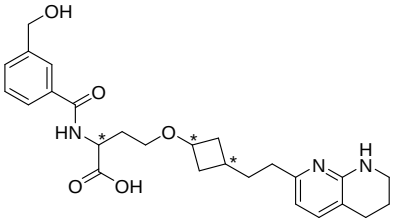
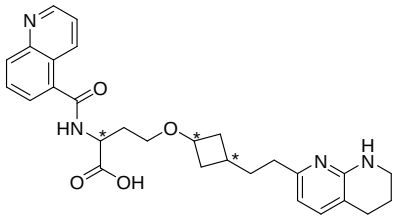
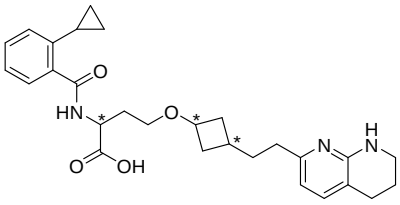
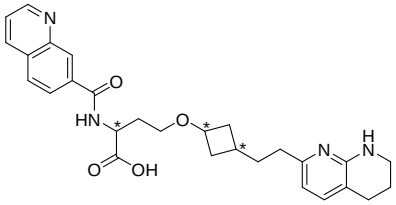
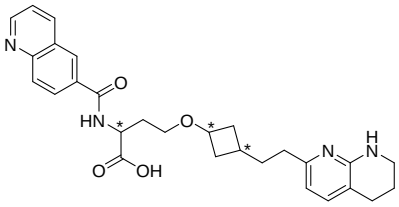
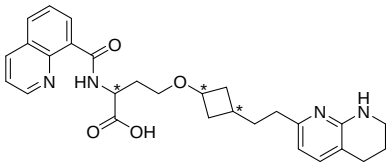
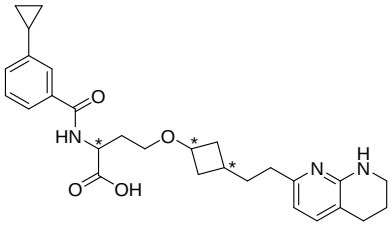
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

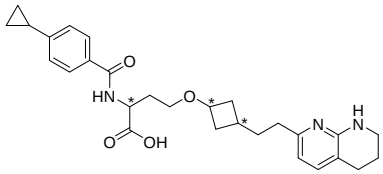
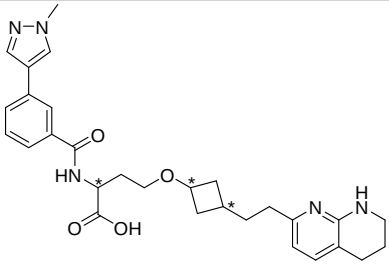
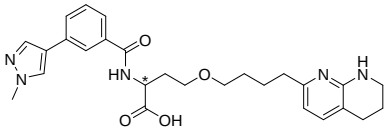
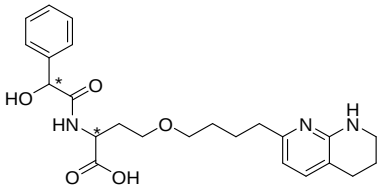
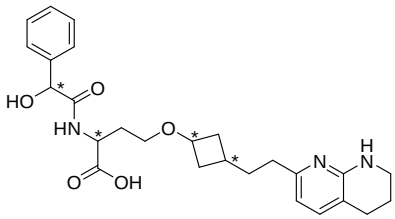
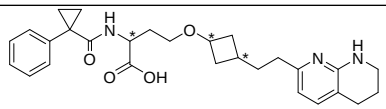
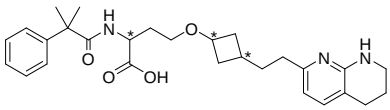
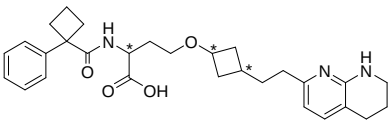
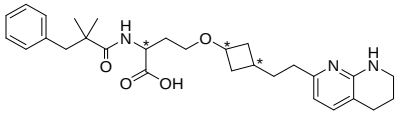
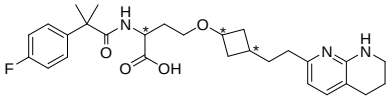
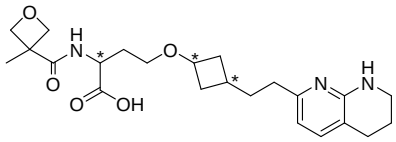
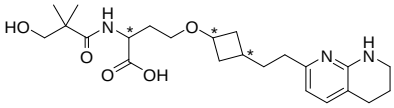
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

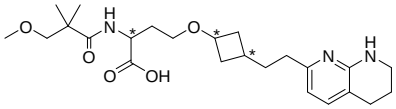
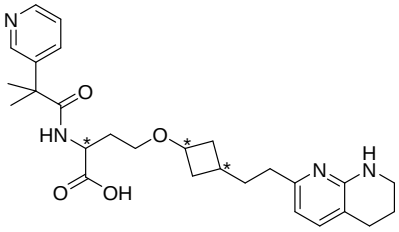
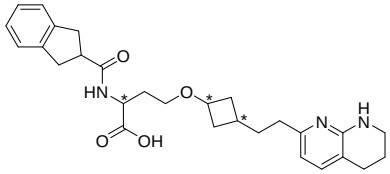
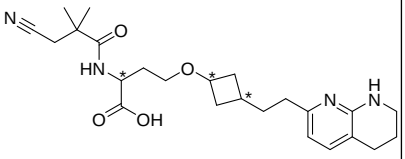
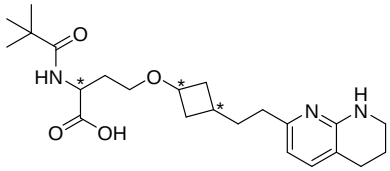
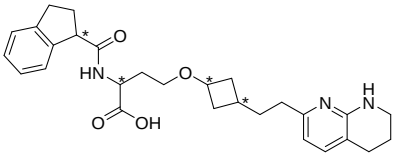
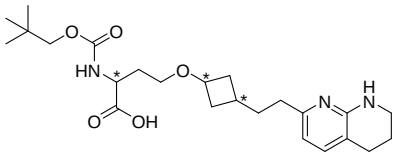
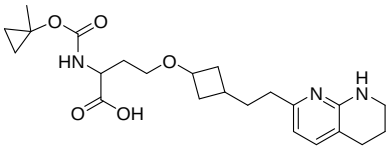
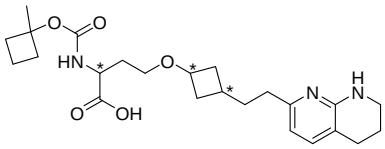
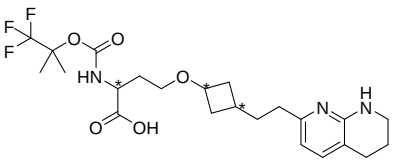
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

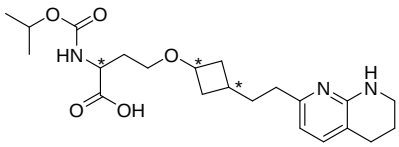
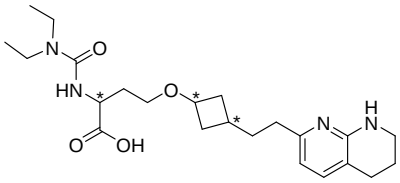
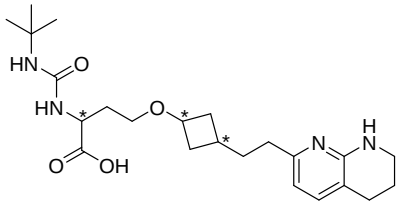
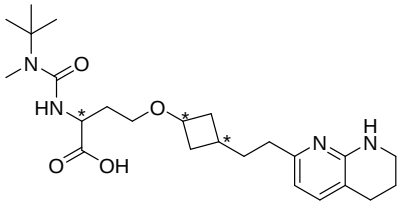
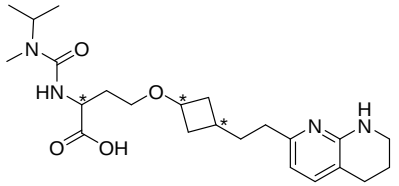
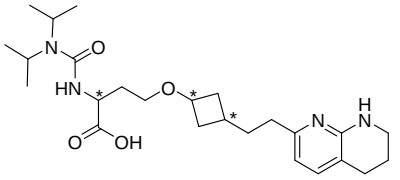
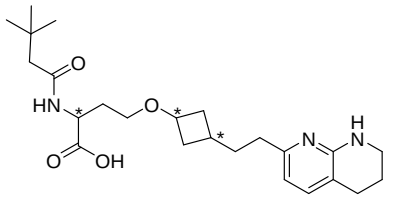
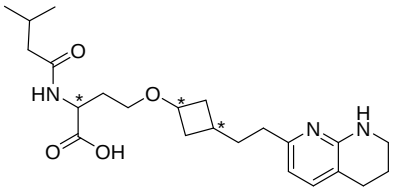
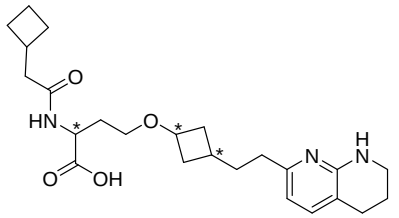
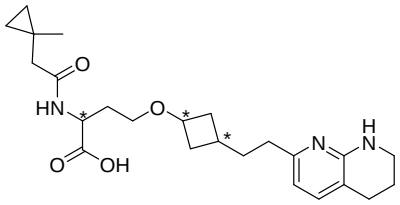
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

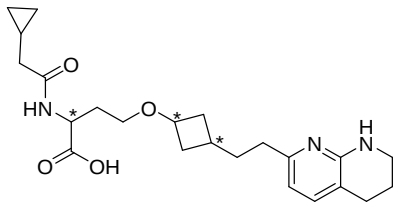
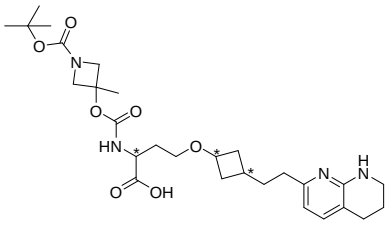
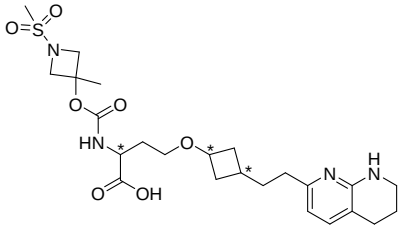
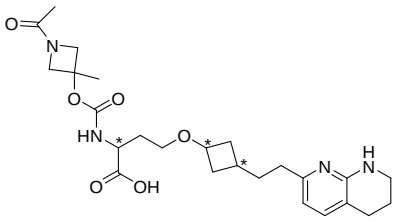
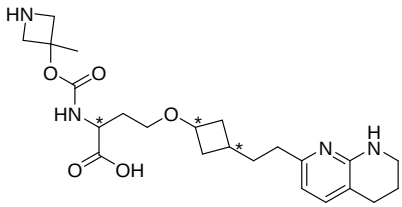
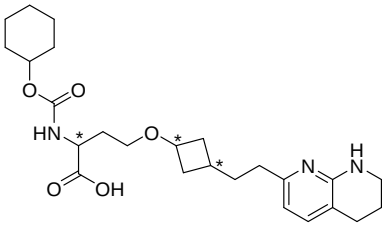
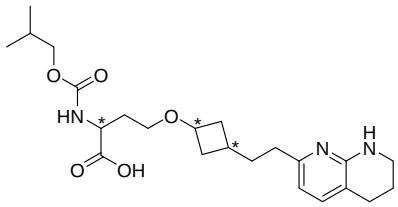
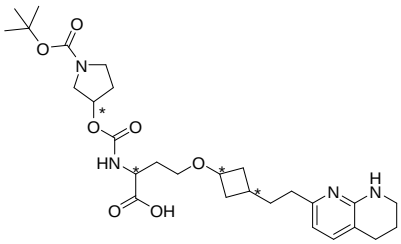
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

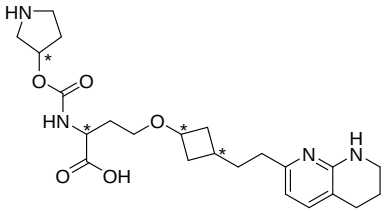
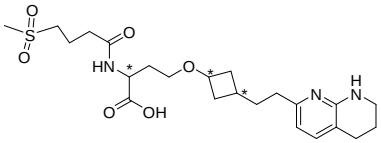
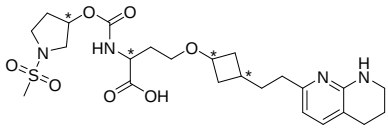
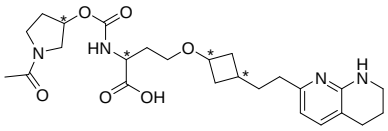
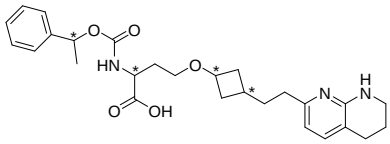
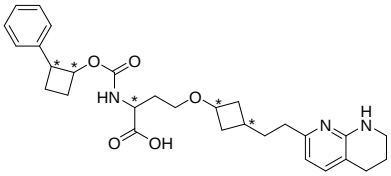
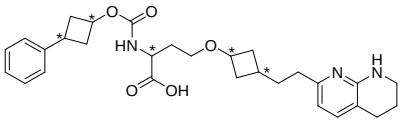
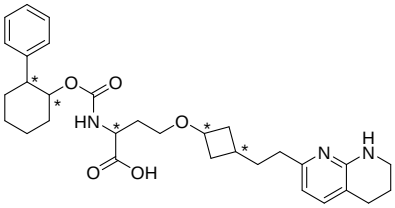
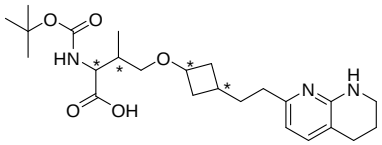
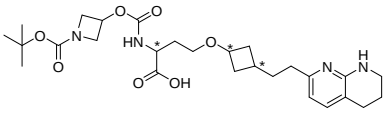
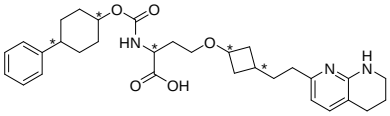
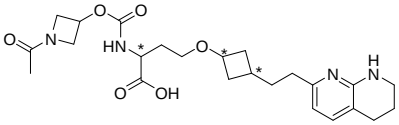
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

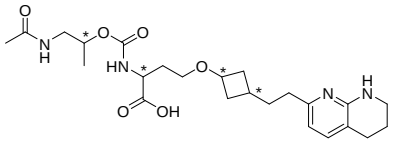
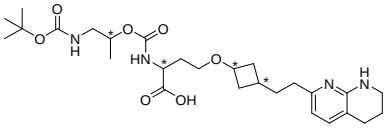
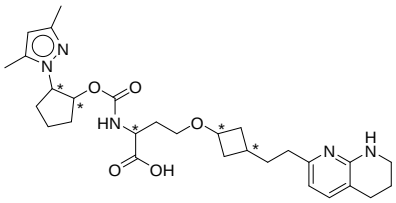
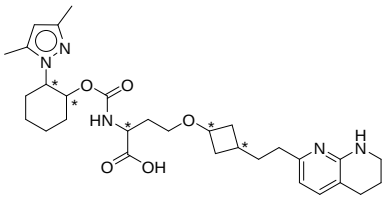
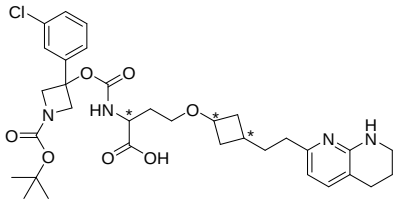
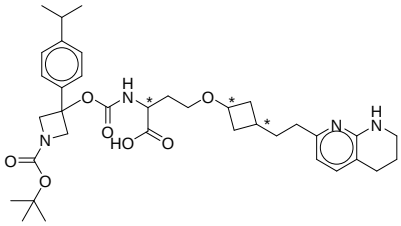
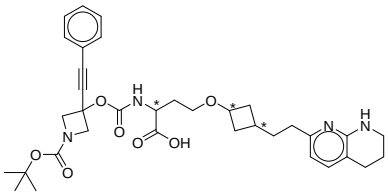
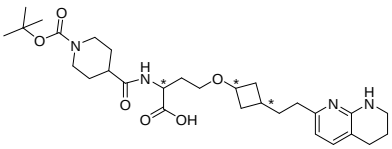
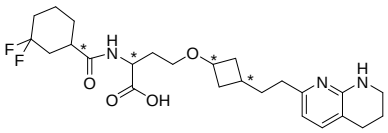
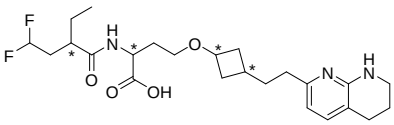
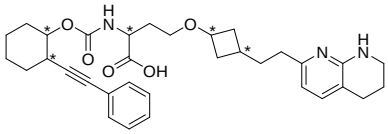
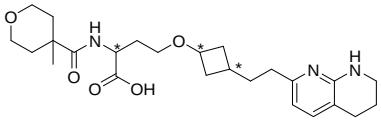
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

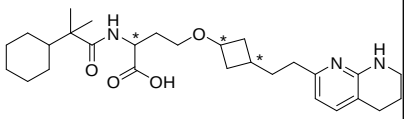
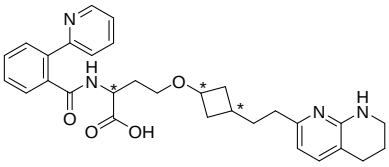
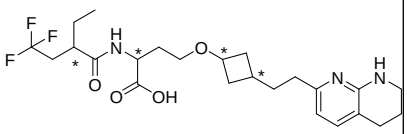
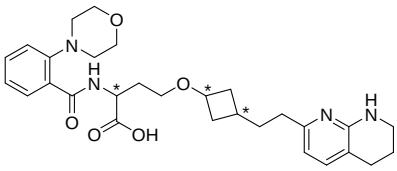
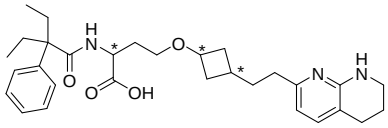
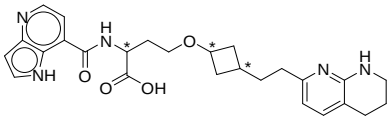
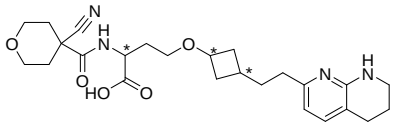
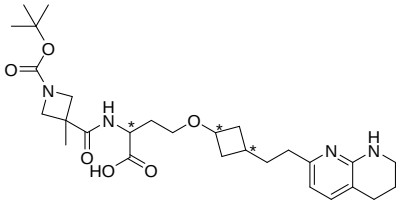
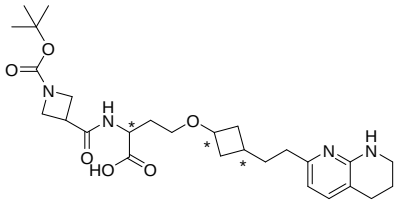
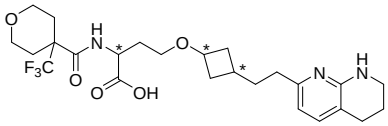
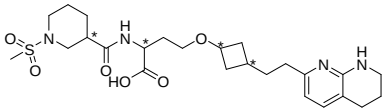
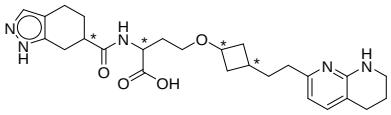
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

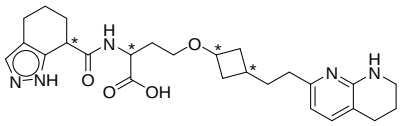
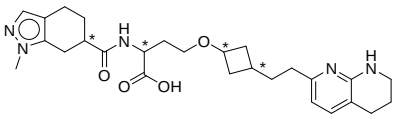
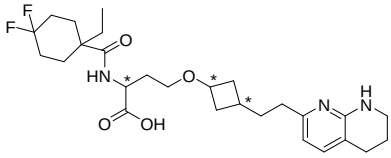
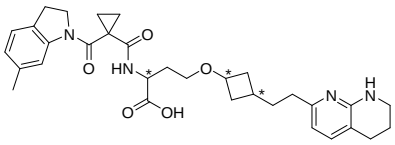
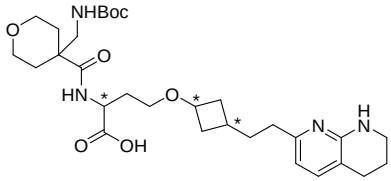
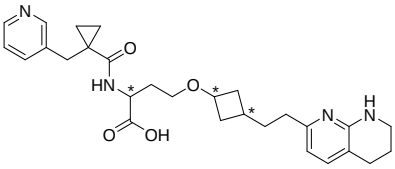
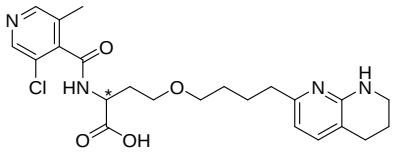
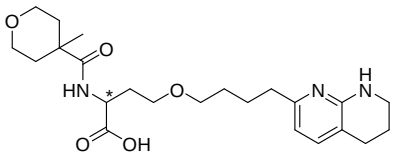
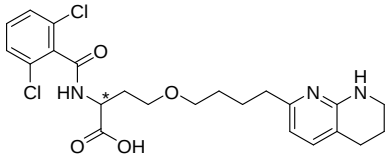
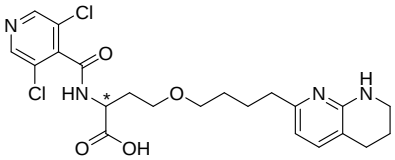
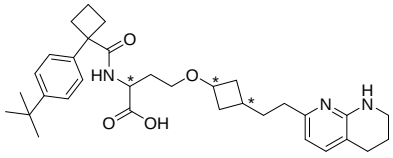
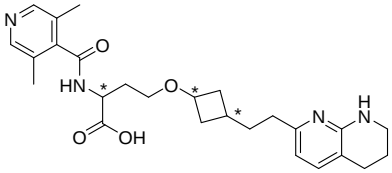
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

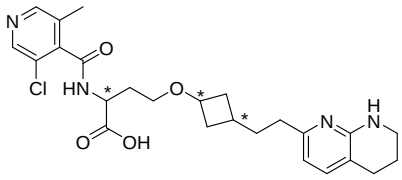
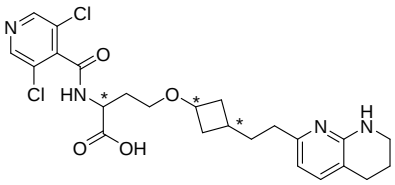
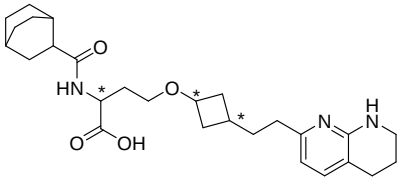
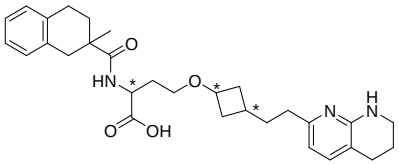
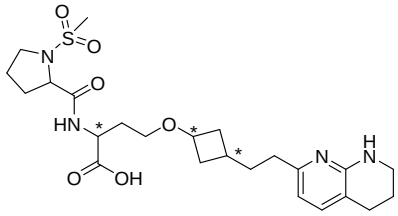
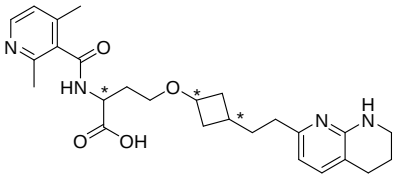
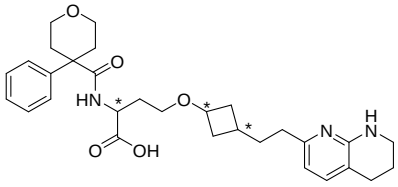
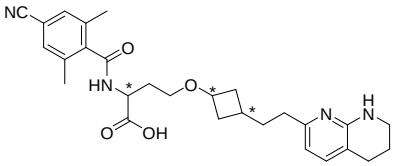
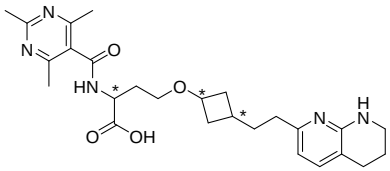
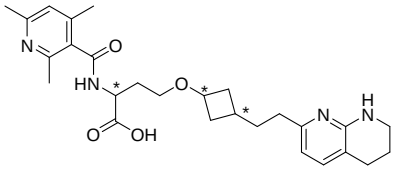
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

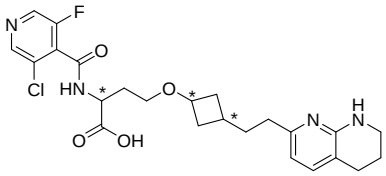
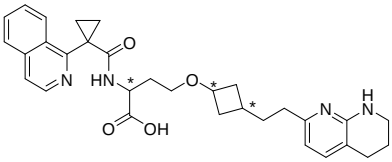
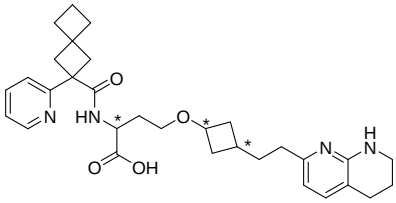
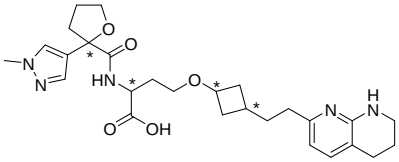
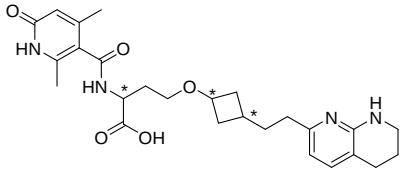
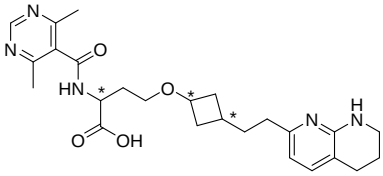
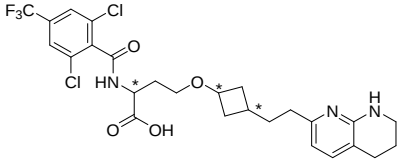
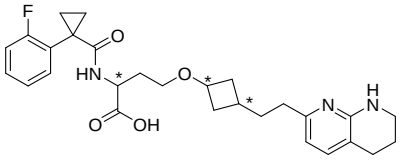
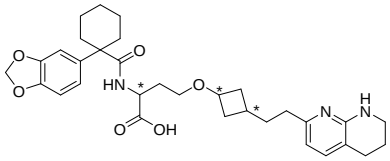
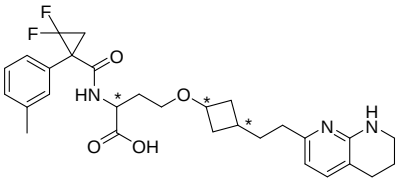
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

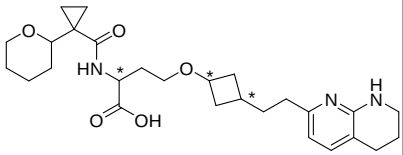
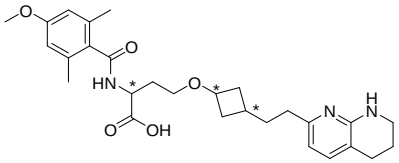
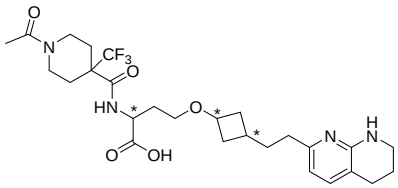
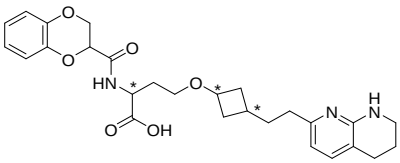
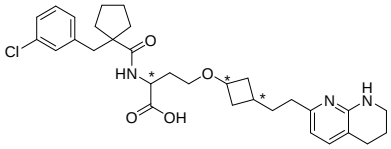
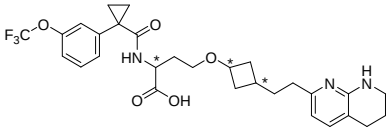
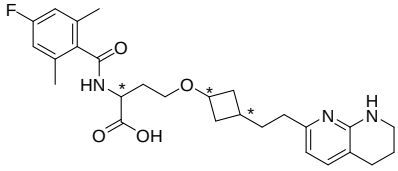
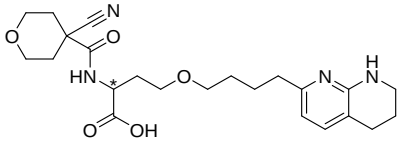
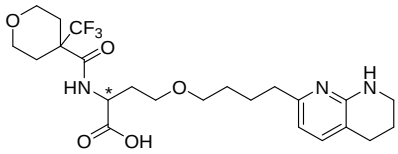
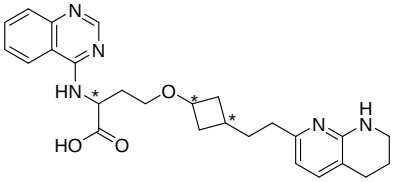
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

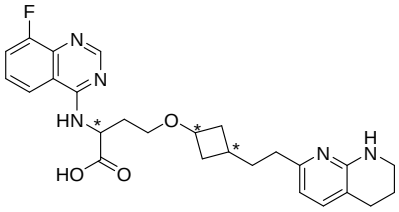
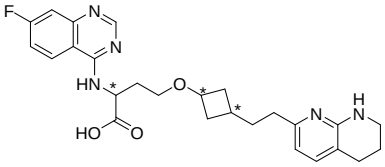
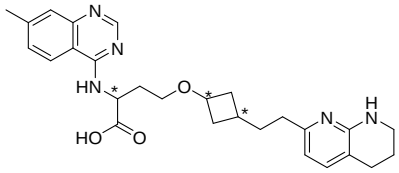
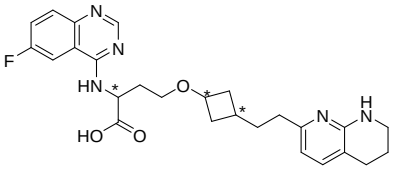
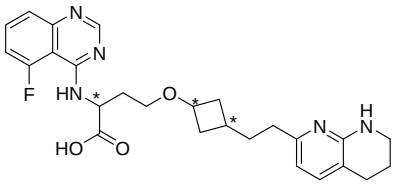
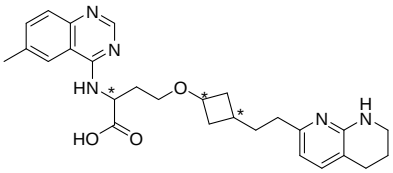
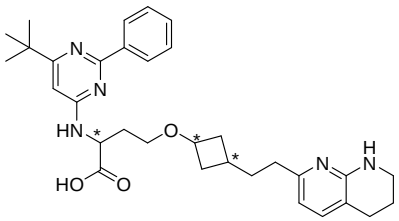
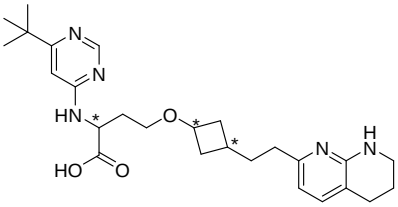
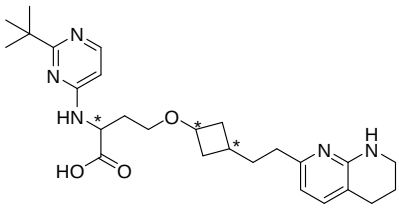
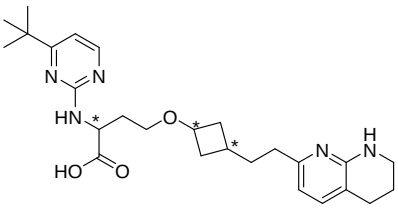
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

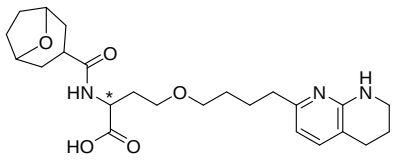
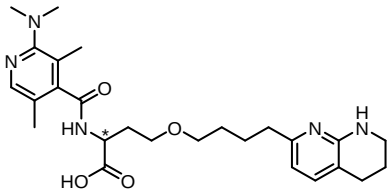
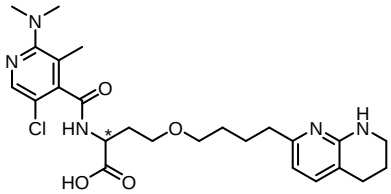
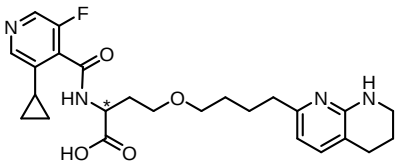
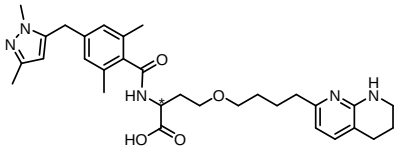
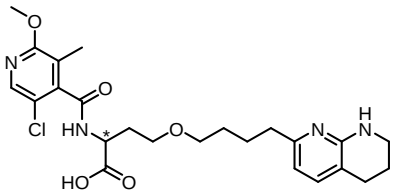
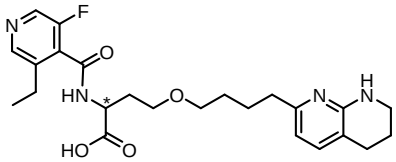
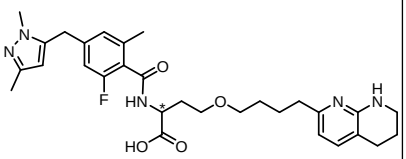
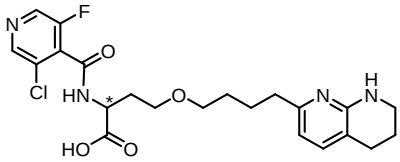
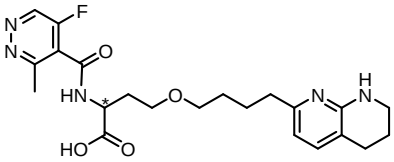
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

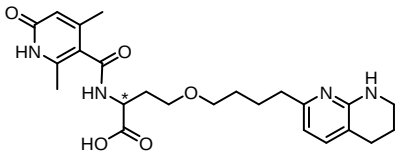
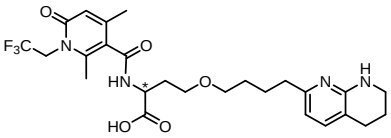
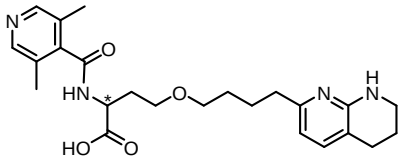
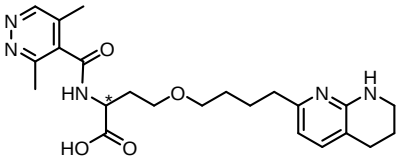
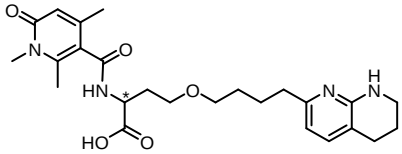
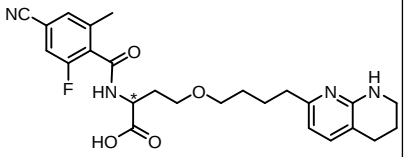
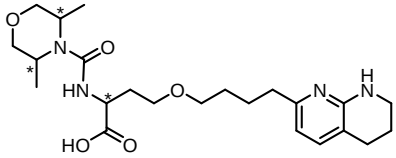
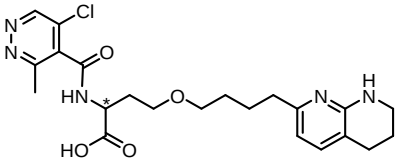
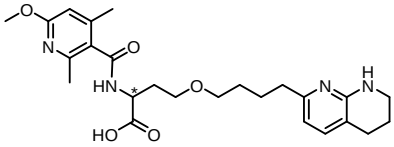
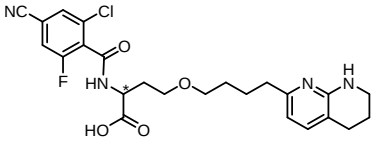
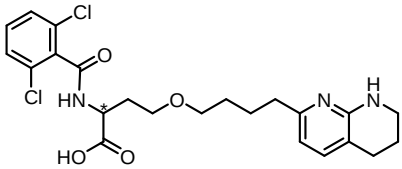
Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	

Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	

Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	

Compuesto #	***Estructura***	***Compuesto #***	***Estructura***
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209			

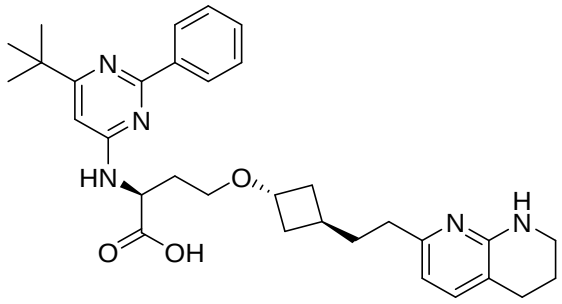
Las estructuras de la Tabla 1 se dibujan sin estereoquímica. Los átomos que pueden ser estereocentros se indican con un asterisco (*). Se pretende que las estructuras abarquen todos los estereoisómeros posibles del compuesto representado, así como mezclas de estereoisómeros en cualquier proporción. Por lo tanto, se incluyen mezclas racémicas, mezclas escalemicas, mezclas de enantiómeros en cualquier proporción, mezclas de diastereómeros en cualquier proporción y mezclas de enantiómeros y diastereómeros en cualquier proporción, así como compuestos estereoquímicamente puros individuales.

En algunas modalidades, se proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o un estereoisómero de este (incluida una mezcla de dos o más estereoisómeros de este), o una sal de este. En algunas modalidades, el compuesto es una sal de un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o un estereoisómero de este.

Los compuestos representativos adicionales se muestran en la Tabla 2 (FIG. 1). En algunas modalidades, se proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 2, o un estereoisómero de este (incluida una mezcla de dos o más estereoisómeros de este), o una sal de este. En algunas modalidades, el compuesto es una sal de un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 2, o un estereoisómero de este. Las versiones "planas" de todos los compuestos representados en la Tabla 2 también se contemplan en esta descripción, incluidas las versiones planas de cualquier forma estereoisomérica específica en la Tabla.

Con respecto a las estructuras en la FIG. 1, Tabla 2, la referencia a los números de compuesto en la tabla en algunos casos representa una forma estereoisomérica particular del número de compuesto, como resultará evidente a partir de la estructura

química representada. Por ejemplo, la Tabla 2 enumera



como Compuesto 185. Se aprecia que el compuesto representado es una forma estereoquímica específica del Compuesto 185, en particular la forma producida por el Ejemplo 365.

En una variación, el compuesto detallado en la presente se selecciona del grupo que consiste en:

N-(1-metil-1H-indazol-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(2-cloro-3-fluorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(2-etilbutanoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-benzoil-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(4,4-difluorociclohexano-1-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-pentanoil-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

ácido 2-(2-etilbutanamido)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico;

ácido 2-(2-cloro-3-fluorobenzamido)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico;

ácido 2-(1-metil-1H-indazol-4-carboxamido)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico;

ácido 2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamido)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propox)pentanoico;

ácido 2-(2-cloro-3-fluorobenzamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico;

ácido 2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico;

N-(2-cloro-3-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

ácido 2-(2-etilbutanamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico;

ácido 2-(1-metil-1H-indazol-4-carboxamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico;

N-pentanoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(terc-butoxicarbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico;

N-benzoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(terc-butoxicarbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico;

N-(4-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(4-clorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-clorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-clorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,3-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,4-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-cloro-5-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3,5-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3,4-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,3-diclorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,6-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,5-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3,4-diclorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-picolinoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-nicotinoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-isonicotinoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-metil-1H-indazol-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-metil-2H-indazol-6-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-metil-2H-indazol-5-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-hidroxi-2-fenilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-etilbutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-etilpentanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(3-(tiazol-5-il)benzoil)homoserina;

N-(3-(hidroximetil)benzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(quinolin-5-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-ciclopropilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(quinolin-7-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(quinolin-6-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(quinolin-8-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-ciclopropilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(4-ciclopropilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(1-fenilciclopropano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-metil-2-fenilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-fenilciclobutano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,2-dimetil-3-fenilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-metiloxetano-3-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-metil-2-(piridin-3-il)propanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-ciano-2,2-dimetilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-pivaloil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-((neopentiloxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-((1-metilciclopropoxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-((1-metilciclobutoxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)homoserina;

N-(isopropoxicarbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(dietilcarbamoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(terc-butilcarbamoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(terc-butil(metil)carbamoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(isopropil(metil)carbamoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(diisopropilcarbamoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3,3-dimetilbutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-metilbutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-ciclobutilacetil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-(1-metilciclopropil)acetil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-ciclopropilacetil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((3-metil-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-acetil-3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-((ciclohexiloxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(isobutoxicarbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-((pirrolidin-3-iloxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(4-(metilsulfonil)butanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-((1-feniletoxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-((2-fenilciclobutoxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-((3-fenilciclobutoxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((2-fenilciclohexil)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoico;

N-(((1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((4-fenilciclohexil)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-acetilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-acetamidopropan-2-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentil)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-(3-clorofenil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-isopropilfenil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-(feniletinil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3,3-difluorociclohexan-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-etil-4,4-difluorobutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((2-(feniletinil)ciclohexil)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-ciclohexil-2-metilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-(piridin-2-il)benzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-etil-4,4,4-trifluorobutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-morfolinobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-etil-2-fenilbutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidine-3-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidine-3-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)homoserina;

N-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)homoserina;

O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-carbonil)homoserina;

N-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-etil-4,4-difluorociclohexan-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-(6-metilindolin-1-carbonil)ciclopropan-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-(piridin-3-ilmetil)ciclopropan-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-cloro-5-metilisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(2,6-diclorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(3,5-dicloroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(1-(4-(terc-butil)fenil)ciclobutan-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-cloro-5-metilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3,5-dicloroisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(biciclo[2.2.2]octan-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-((metilsulfonil)prolil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,4-dimetilnicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(4-feniltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(4-ciano-2,6-dimetilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(2,4,6-trimetilpirimidin-5-carbonil)homoserina;O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(2,4,6-trimetilnicotinoil)homoserina;

N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-(isoquinolin-1-il)ciclopropan-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-(piridin-2-il)espiro[3,3]heptan-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tetrahidrofuran-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(4,6-dimetilpirimidin-5-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-(2-fluorofenil)ciclopropan-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexan-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,2-difluoro-1-(m-tolil)ciclopropan-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)ciclopropan-1-carbonil)homoserina;

N-(4-metoxi-2,6-dimetilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-acetil-4-(trifluorometil)piperidin-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxine-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(1-(3-clorobenzil)ciclopentan-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropan-1-carbonil)homoserina;

N-(4-fluoro-2,6-dimetilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-N-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)homoserina;

N-(quinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(8-fluoroquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(7-fluoroquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(7-metilquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(6-fluoroquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(5-fluoroquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(6-metilquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(6-(terc-butil)-2-fenilpirimidin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(6-(terc-butil)pirimidin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(2-(terc-butil)pirimidin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(4-(terc-butil)pirimidin-2-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(8-oxabiciclo[3.2.1]octan-3-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(2-(dimetilamino)-3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(5-cloro-2-(dimetilamino)-3-metilisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(3-ciclopropil-5-fluoroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(4-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-2,6-dimetilbenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(5-cloro-2-metoxi-3-metilisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(3-etil-5-fluoroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(4-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-fluoro-6-metilbenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(5-fluoro-3-metilpiridazin-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(2,4-dimetil-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(3,5-dimetilpiridazin-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-N-(1,2,4-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)homoserina;

N-(4-ciano-2-fluoro-6-metilbenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(5-cloro-3-metilpiridazin-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(6-metoxi-2,4-dimetilnicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina;

N-(2-cloro-4-ciano-6-fluorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; y

N-(2,6-diclorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina.

En una variación, el compuesto detallado en la presente se selecciona del grupo que consiste en: N-(2-cloro-3-fluorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-(1-metil-1H-indazol-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-(4,4-difluorociclohexano-1-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-pentanoil-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-pentanoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(terc-butoxicarbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-(4-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil) homoserina; N-(4-clorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil) ciclobutil)homoserina; N-(3-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3-clorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-clorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,3-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,4-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3-cloro-5-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3-cloro-2-

fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3,5-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,3-diclorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,6-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,5-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3,4-diclorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil) homoserina; N-picolinoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-nicotinoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-metil-1H-indazol-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-metil-2H-indazol-6-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-metil-2H-indazol-5-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2)-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-etilbutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2)-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3-(hidroximetil)benzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(quinolin-5-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-ciclopropilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(quinolin-7-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(quinolin-6-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(quinolin-8-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3-ciclopropilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-

il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(4-ciclopropilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-isonicotinoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(3-etilpentanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(2-cloro-3-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3,4-difluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3-etilpentanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-isonicotinoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(3-(tiazol-5-il)benzoil)homoserina; N-(3-hidroxi-2-fenilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoil)-O-(3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)ciclobutil)homoserina; N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; N-(2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-fenilciclopropano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-metil-2-fenilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-fenilciclobutano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,2-dimetil-3-fenilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(terc-butoxicarbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3-metiloxetano-3-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-metil-2-(piridin-3-il)propanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3-ciano-2,2-dimetilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-pivaloil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-((neopentiloxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-((1-metilciclopropoxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-((1-metilciclobutoxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil) ciclobutil)homoserina; O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(((1,1,1-trifluoro-2-metilpropano)-2-il)oxi)carbonil)homoserina; N-(isopropoxicarbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(dietilcarbamoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(terc-butilcarbamoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(terc-butil(metil)carbamoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(isopropil(metil)carbamoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(diisopropilcarbamoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3,3-dimetilbutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3-metilbutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-ciclobutilacetil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-(1-metilciclopropil)acetil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-ciclopropilacetil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina;

N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina)-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((3-metil-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((1-acetil-3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il))etil)ciclobutil)homoserina; N-(((3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutilo)homoserina; N-((ciclohexiloxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(isobutoxicarbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((pirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(4-(metilsulfonil)butanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutilo)homoserina; N-((1-feniletoxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-((2-fenilciclobutoxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil) ciclobutil)homoserina; N-((3-fenilciclobutoxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoico; N-(((2-fenilciclohexil)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il) oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((4-fenilciclohexil)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((1-acetilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutilo)homoserina; N-(((1-((terc-

butoxicarbonil)amino)propan-2-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina)-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((1-acetamidopropan-2-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutilo)homoserina; N-(((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentil)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1, 8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1, 8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-(3-clorofenil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-isopropilfenil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-(feniletinil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1, 8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3,3-difluorociclohexano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-etil-4,4-difluorobutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(((2-(feniletinil)ciclohexil)oxi)carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(2-ciclohexil-2-metilpropanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-(piridin-2-il) benzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-etil-4,4,4-trifluorobutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-morfolinobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-etil-2-fenilbutanoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidin-3-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-

naftiridin-2-il)etilo)ciclobutil)homoserina; N-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)-homoserina; O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-carbonil)homoserina; N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina)-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(1-etil-4,4-difluorociclohexano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutilo)homoserina; N-(1-(6-metilindolina-1-carbonil)ciclopropan-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-(piridin-3-ilmetil)ciclopropano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etilo)ciclobutil)homoserina; N-(3-cloro-5-metilisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-(2,6-diclorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-(3,5-dicloroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina; N-(1-(4-(terc-butil)fenil)ciclobutano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo))etil)ciclobutil)homoserina; N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)homoserina; N-(3-cloro-5-metilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3,5-dicloroisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(biciclo[2.2.2]octano-2-

carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo))etil)ciclobutil)homoserina; N-((metilsulfonil)prolil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,4-dimetilnicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(4-feniltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(4-ciano-2,6-dimetilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(2,4,6-trimetilpirimidin-5-carbonil)homoserina; O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(2,4,6-trimetilnicotinoil)homoserina; N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-(isoquinolin-1-il)ciclopropano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etilo)ciclobutil)homoserina; N-(2-(piridin-2-il)espiro[3.3]heptano-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tetrahidrofuran-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2)-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(4,6-dimetilpirimidin-5-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-(2-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8)-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2,2-difluoro-1-(m-tolil)ciclopropano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo) ciclopropano-

1-carbonil)homoserina; N-(4-metoxi-2,6-dimetilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-acetil-4- (trifluorometil)piperidin-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-i) etilo)ciclobutil)homoserina; N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(1-(3-clorobencil)ciclopentano-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carbonil)homoserina; N-(4-fluoro-2,6-dimetilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(2-(terc-butil)pirimidin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(4-(terc-butil)pirimidin-2-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; O-(3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(quinazolin-4-il)homoserina; N-(6-(terc-butil)pirimidin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; ácido 2-[(4-amino-2,6-dicloro-benzoil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etilo]ciclobutoxi]butanoico; N-(4-cloro-2,6-dimetilnicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; ácido 2-[(3-cloro-6-metil-piridin-2-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo)etil]ciclobutoxi]butanoico; N-(2,6-dimetilpiperidin-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(2,5-dimetilpirrolidin-1-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(2,6-dicloro-4-cianobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(2,6-dicloro-3-nitrobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; ácido 4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]-2-[(1,2,4-trimetil-6-oxo-piridin-3-carbonil)amino]butanoico; N-(2-cloro-4-ciano-6-metilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-

homoserina; N-(3-bromo-5-cloro-2-fluoroisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carbonilo)-homoserina; N-(3-bromo-2,6-dimetilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; ácido 2-[(3-cloro-5-metoxi-piridin-4-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(2,6-dicloro-4-fluoro-benzoil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etilo]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(2-cloro-6-fluoro-benzoil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) etil]ciclobutoxi]butanoico; N-(3-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(2,4-dimetil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8)-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(5-bromo-2-hidroxiisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(3-cloro-5-ciclopropilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(3-cloro-5-etilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(3-ciano-2,6-dimetilbenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil) ciclobutil)-homoserina; N-(3-bromo-5-fluoroisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(2-metoxi-3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(3-cloro-5-(trifluorometil)isonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(3-bromo-5-cloroisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(2-(dimetilamino)-3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(3-cloro-5-fluoro-2-metilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(2,6-dicloro-3-cianobenzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(3-metil-5-(trifluorometil)isonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-

tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(2-hidroxi-3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(3-ciano-2-hidroxi-6-metilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(5-cloro-3-fluoro-2-metilisonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; ácido 2-[(6-metoxi-2,4-dimetil-piridin-3-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil] ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[[2,6-dimetil-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoil]amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; N-(3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; ácido 2-[[5-cloro-3-fluoro-2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]piridin-4-carbonil]amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; 2-[(7-cloro-5-oxo-2,3-dihidro-1H-indolizina-8-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoato de metilo; ácido 2-[(2,6-difluoro-4-hidroxi-benzoil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etilo]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(4-cloro-2-metil-pirazol-3-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(2-metilpirazol-3-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; N-(1-(fenilsulfonil)piperidin-2-carbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; ácido 2-(3,3-dimetilbutanoilamino)-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(2-fenilacetil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]-2-[(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butanoil)amino]butanoico; ácido 2-[(4,4-difluoro-3,3-dimetil-butanoil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[[2-fenilpropanoil]amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[[2- (3,5-difluorofenil)acetil]amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-

tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[[2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-etoxi]carbonilamino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(3,6-dimetilpiridin-2-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(6-fluorocromano-2-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]-2-[2-[3-(trifluorometil)fenil]butanoilamino]butanoico; ácido 2-[(3-cloro-5-metil-piridin-4-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(3-cloro-5-fluoro-piridin-4-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(4-ciano-2,6-dimetil-benzoil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etilo]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[[4-(2-clorofenil)tetrahidropiran-4-carbonil]amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etilo]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(2-hidroxiindano-2-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(1-ciclopropilciclopropanocarbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[[3-(difluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carbonil]amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(1-ciclopropilciclobutanocarbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[[1-(4-isopropilfenil)ciclopentanocarbonil]amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-(biciclo[2.2.2]octano-4-carbonilamino)-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-(3,4,5,6,7,7a-hexahidro-2H-benzofuran-3a-carbonilamino)-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[[1-(2-feniletil)ciclopropanocarbonil]amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[[4-(3-metilisoxazol-5-il)tetrahidropiran-4-

carbonil]amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[[1-(bencenosulfonil)ciclopropanocarbonil]amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(1-fenilcicloheptanocarbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[(4-metilsulfoniltetrahidropiran-4-carbonil)amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; ácido 2-[[1-(4-sulfamoilfenil)ciclopropanocarbonil]amino]-4-[3-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil]ciclobutoxi]butanoico; N-((fenilsulfonil)prolil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(5-cloro-3-fluoro-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)isonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8)-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; N-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)isonicotinoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8)-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina; ácido 2-(pirimidin-4-ilamino)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico; ácido 2-[(3-cloro-5-metil-piridin-4-carbonil)amino]-4-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi]butanoico; ácido 2-[(2,4-dimetilpiridin-3-carbonil) amino]-4-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi]butanoico; ácido 2-[(4-ciano-2,6-dimetil-benzoil)amino]-4-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi]butanoico; ácido 2-[(3,5-dicloropiridin-4-carbonil)amino]-4-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi]butanoico; ácido 2-[(3-cloro-5-fluoro-piridin-4-carbonil)amino]-4-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi]butanoico; N-(3,5-dimetilmorfolina-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; N-(2,6-diclorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; N-(3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; ácido 2-[(2,4-dicloro-6-fluoro-benzoil)amino]-4-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi]butanoico; ácido 2-[(2,4-dimetil-6-oxo-1H-piridin-3-carbonil)amino]-4-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo)butoxi]butanoico; N-(3-cloro-5-metoxiisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil) -homoserina; ácido 2-[(2-cloro-6-fluoro-

benzoil)amino]-4-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi]butanoico; N-(terc-butoxicarbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; N-(5-bromo-2-hidroxiisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; N-(3-bromo-5-cloro-2-fluoroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; N-(2,4-dimetil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin- 2-il)butil)-homoserina; O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carbonil)-homoserina; N-(3-bromo-2,6-dimetilbenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; N-(3-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; ácido 2-[(3-cloro-5-metoxi-piridin-4-carbonil)amino]-4-[2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo) butoxi] butanoico; ácido 2-[(3-cloro-5-fluoro-piridin-4-carbonil)amino]-4-[2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo)butoxi]butanoico; N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-(2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; N-(2,6-diclorobenzoil)-O-(2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-(2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; N-(4-fluoro-2-metilnicotinoil)-O-(2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-homoserina; ácido 2-[(3-cloro-5-fluoro-piridin-4-carbonil)amino]-4-[2-hidroxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo)butoxi]butanoico; ácido 2-(1-metil-1H-indazol-4-carboxamido)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico; ácido 2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamido)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico; ácido 2-(2-cloro-3-fluorobenzamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico; ácido 2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico; ácido 2-(2-etilbutanamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico; ácido 2-(1-metil-1H-indazol-4-carboxamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-

il)etoxi)hexanoico; ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico; N-benzoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(quinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etilciclobutil) homoserina; N-(8-fluoroquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(7-fluoroquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(7-metilquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(6-fluoroquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(5-fluoroquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; N-(6-metilquinazolin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina; y N-(6-(terc-butil)-2-fenilpirimidin-4-il)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-homoserina.

En algunas modalidades, se proporciona una composición, tal como una composición farmacéutica, en donde la composición comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en uno o más de los compuestos representados en la Tabla 1, o un estereoisómero de este (incluida una mezcla de dos o más estereoisómeros de este), o una sal de este. En algunas modalidades, la composición comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en una sal de uno o más de los compuestos representados en la Tabla 1. En un aspecto, la composición es una composición farmacéutica que comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En algunas modalidades, se proporciona una composición, tal como una composición farmacéutica, en donde la composición comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en uno o más de los compuestos representados en la Tabla 2, o un estereoisómero de este (incluida una mezcla de dos o más estereoisómeros de este), o una sal de este. En algunas modalidades, la composición

comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en una sal de uno o más de los compuestos representados en la Tabla 2. En un aspecto, la composición es una composición farmacéutica que comprende además un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La invención también incluye todas las sales de los compuestos a los que se hace referencia en la presente, tales como sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. La invención también incluye todas las formas estereoquímicas, incluso las formas enantioméricas o diastereoméricas, y cualquier tautómero u otras formas de los compuestos descritos. A menos que la estereoquímica se indique explícitamente en una estructura o nombre químico, se que pretende que la estructura o el nombre abarque todos los estereoisómeros posibles de un compuesto representado. Además, cuando se representa una forma estereoquímica específica, se entiende que la invención también describe y abarca otras formas estereoquímicas. La invención abarca también todas las formas de los compuestos, tales como las formas cristalinas o no cristalinas de los compuestos. También se entiende esta descripción abarca los profármacos, solvatos y metabolitos de los compuestos. También se pretende abarcar las composiciones que comprenden un compuesto de la invención, tal como una composición de un compuesto sustancialmente puro, que incluye una forma estereoquímica específica de este. La invención también abarca composiciones que comprenden una mezcla de los compuestos de la invención en cualquier relación, incluso mezclas de dos o más formas estereoquímicas de un compuesto de la invención en cualquier relación, tales como mezclas racémicas, no racémicas, enantioenriquecidas y escalémicas de un compuesto. Cuando una o más porciones de amina terciaria está presente en el compuesto, los N-óxidos también se proporcionan y se describen.

Los compuestos descritos en la presente son inhibidores de la integrina αvβ6. En algunos casos, es deseable que el compuesto inhiba otras integrinas además de la integrina αvβ6. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina $\alpha_v\beta_6$ y una o más de las integrinas $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_7\beta_1$ y $\alpha_{11}\beta_1$. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 y la integrina αvβ1. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina αvβ6, la integrina αvβ3 y la integrina αvβ5. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 y la integrina α2β1. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina αvβ6, la integrina α2β1 y la integrina α3β1. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 y la integrina α6β1. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 y la integrina α7β1. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 y la integrina α11β1.

En algunos casos, es deseable evitar la inhibición de otras integrinas. En algunas modalidades, el compuesto es un inhibidor selectivo de la integrina αvβ6. En algunas modalidades, el compuesto no inhibe sustancialmente las integrinas α4β1, αvβ8 y/o α2β3. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 pero no inhibe sustancialmente la integrina α4β1. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 pero no inhibe sustancialmente la integrina αvβ8. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 pero no inhibe sustancialmente la integrina α2β3. En algunas modalidades, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 pero no inhibe sustancialmente la integrina αvβ8 y la integrina α4β1.

La invención también pretende abarcar formas etiquetadas isotópicamente y/o enriquecidas isotópicamente de los compuestos descritos en la presente. Los compuestos en la presente pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. En algunas modalidades, el compuesto está etiquetado isotópicamente, tal como un compuesto

etiquetado isotópicamente de la fórmula (I) o variaciones de este descritas en la presente, donde uno o más átomos se reemplazan con un isótopo del mismo elemento. Los isótopos de ejemplo que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C ^{13}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl. La incorporación de isótopos más pesados tales como deuterio (^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosis, y, por lo tanto, puede preferirse en algunos casos. En algunas modalidades, se proporciona en la presente una forma enriquecida isotópicamente de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, en donde el compuesto comprende uno o más átomos de deuterio. En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más de los átomos de hidrógeno reemplazados por deuterio, tal como cualquiera de los hidrógenos en una o más de las porciones G, L^1, L^2, Y, L^3, y R^1.

Los compuestos etiquetados isotópicamente de la presente invención generalmente se pueden preparar mediante métodos y técnicas estándar conocidos por las personas del oficio de nivel medio o mediante procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos adjuntos que sustituyen los reactivos etiquetados isotópicamente adecuados en lugar del reactivo no etiquetado correspondiente.

La invención también incluye cualquiera o todos los metabolitos de cualquiera de los compuestos descritos. Los metabolitos pueden incluir cualquier especie química generada por una biotransformación de cualquiera de los compuestos descritos, tales como productos intermediarios y productos del metabolismo del compuesto.

Se proporcionan artículos de elaboración que comprenden un compuesto de la invención, o una sal o un solvato de este, en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada, bolsa i.v. y similares.

Preferentemente, los compuestos detallados en la presente están biodisponibles por vía oral. Sin embargo, los compuestos también pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa).

Uno o varios compuestos descritos en la presente pueden usarse en la preparación de un medicamento al combinar el compuesto o los compuestos como ingrediente activo con un portador aceptable desde el punto de vista farmacológico, que se conocen en la técnica. Según la forma terapéutica de la medicación, el portador puede estar en diversas formas.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante varios procesos como se describe generalmente a continuación y más específicamente en los Ejemplos más adelante en la presente (tales como los esquemas proporcionados en los Ejemplos a continuación). En las siguientes descripciones de proceso, se debe entender que los símbolos, cuando se usan en las fórmulas representadas, representan los grupos descritos anteriormente en relación con las fórmulas en la presente.

Cuando es conveniente obtener un estereoisómero particular de un compuesto, esto se puede lograr a partir de una mezcla correspondiente de estereoisómeros usando cualquier procedimiento convencional adecuado para separar estereoisómeros o resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoméricos mediante la reacción de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, un racemato y un compuesto quiral adecuado. Los diastereómeros se pueden separar entonces mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo mediante cristalización y se puede recuperar el enantiómero deseado. En otro proceso de resolución, un racemato puede separarse mediante cromatografía de líquidos de alta resolución quiral.

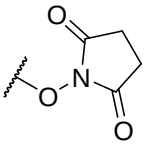
Alternativamente, si se desea, se puede obtener un estereoisómero particular mediante el uso de un intermediario quiral adecuado en uno de los procesos descritos.

La cromatografía, la recristalización y otros procedimientos de separación convencionales también se pueden usar con productos intermediarios o finales donde se desea obtener un isómero particular de un compuesto o purificar de otro modo un producto de una reacción.

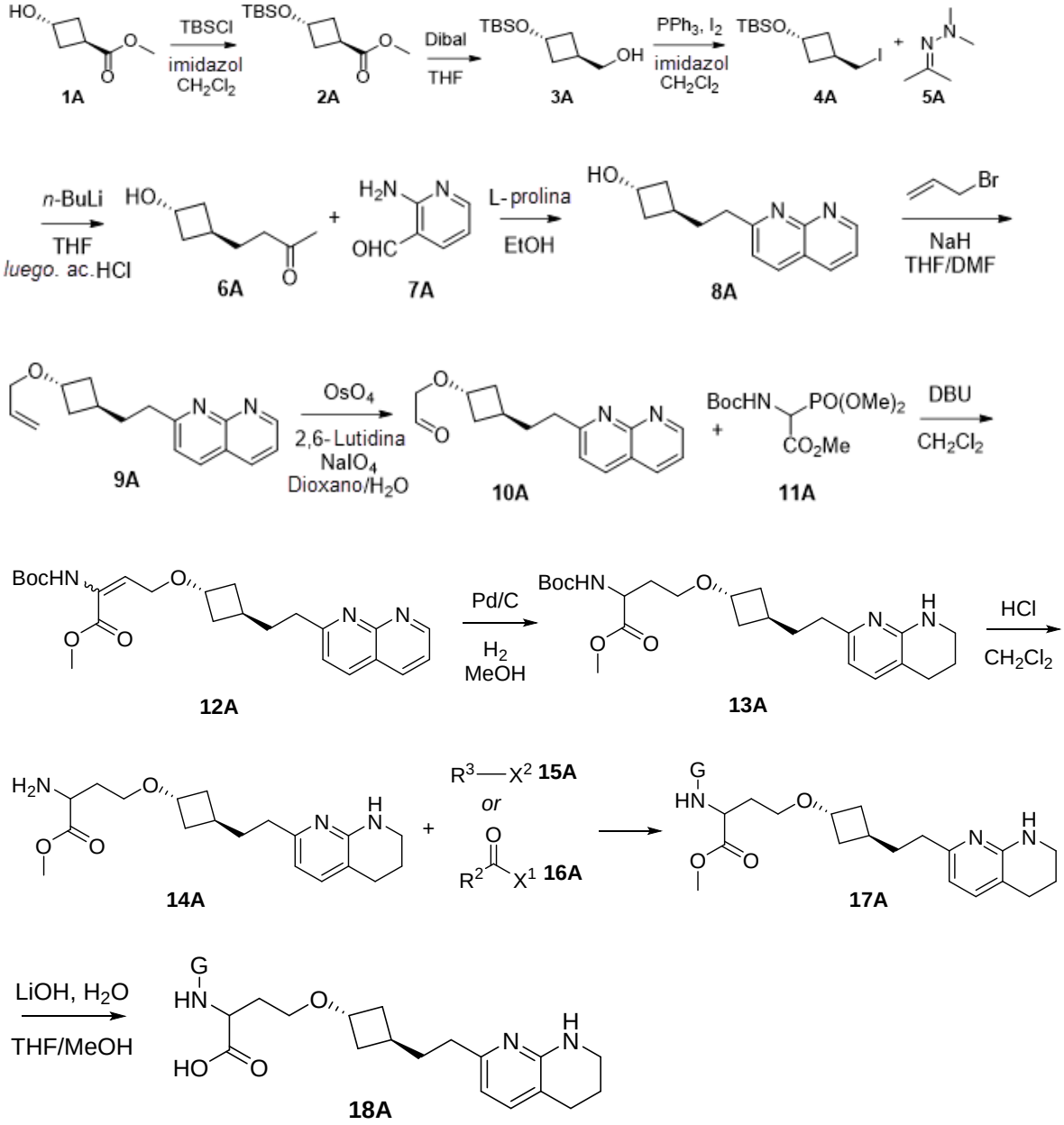
También se contemplan los solvatos y/o polimorfos de un compuesto proporcionado en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y a menudo se forman durante el proceso de cristalización. Se forman hidratos cuando el solvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el solvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos generalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y/o solubilidad. Diversos factores, tales como el solvente de recristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden hacer que una sola forma cristalina sea dominante.

Los compuestos proporcionados en la presente se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas generales A, B, C, D-2, E-2, F-2, G-2, y H; Esquemas D-1, E-1, F-1, y G-1; Procedimientos generales A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, and R; y Ejemplos 1-226.

Los compuestos de fórmula 18A se pueden preparar de acuerdo con el Esquema general A, en donde G, R^2 y R^3 son como se definen para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente; X^1 es un grupo saliente (por ejemplo, -OH,

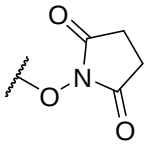
-Cl,  , y similares); y X^2 es otro grupo saliente (por ejemplo, -Cl, -Br, -I, -OTf, y similares).

Esquema general A

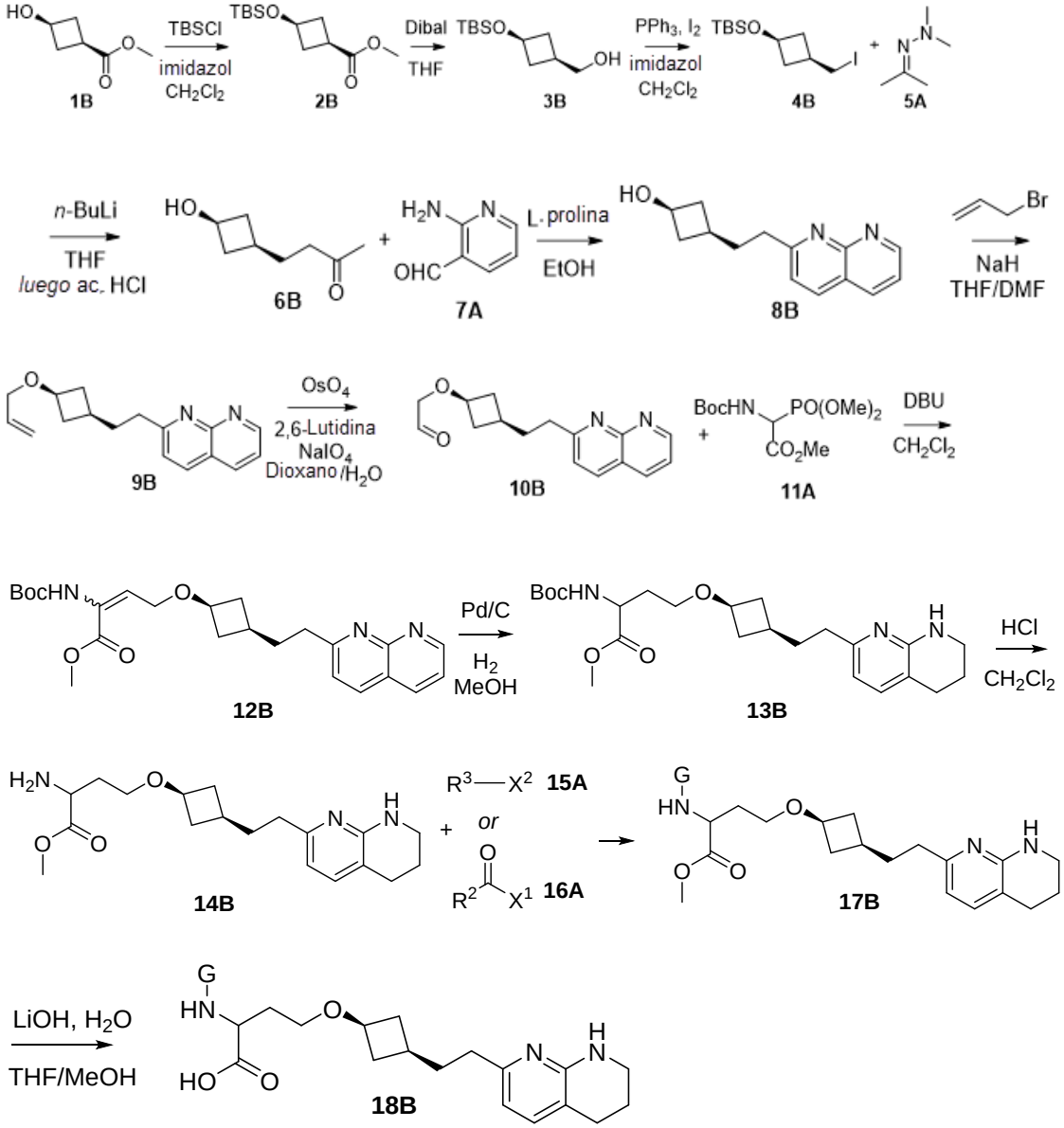


La sililación del compuesto 1A da el compuesto 2A, que puede reducirse con un agente reductor adecuado para dar el compuesto 3A. La yodación de 3A da el compuesto 4A, que puede alquilarse con el compuesto 5A en condiciones básicas para dar el compuesto 6A. La condensación del compuesto 6A con el compuesto 7A en presencia de un catalizador adecuado da el compuesto 8A, que puede alquilarse con un haluro de alquilo para dar el compuesto 9A. La escisión oxidativa de 9A da el compuesto 10A, que puede tratarse con el compuesto 11A en condiciones básicas para producir el compuesto 12A. La reducción del compuesto 12A da el compuesto 13A, que puede exponerse a un ácido adecuado para dar el compuesto 14A. El acoplamiento del compuesto 14A con el compuesto de la fórmula 15A o 16A da lugar al compuesto 17A, que puede hidrolizarse en presencia de una fuente de hidróxido adecuada para dar el compuesto 18A.

Las condiciones de reacción para las transformaciones del Esquema general A se proporcionan en los Procedimientos generales que siguen, en particular los Procedimientos generales D, E, F, H, I, K, y N. Las condiciones de reacción ilustrativas para las transformaciones del Esquema general A se proporcionan en el Procedimiento general A, omitiendo la etapa de separación quiral al final del Procedimiento general A.

Los compuestos de la fórmula 18B se pueden preparar de acuerdo con el Esquema general B, en donde G, R^2 y R^3 son como se definen para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente; X^1 es un grupo saliente (por ejemplo, -OH, -Cl,  , y similares); y X^2 es otro grupo saliente (por ejemplo, -Cl, -Br, -I, -OTf, y similares).

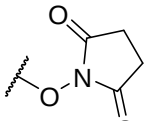
Esquema general B



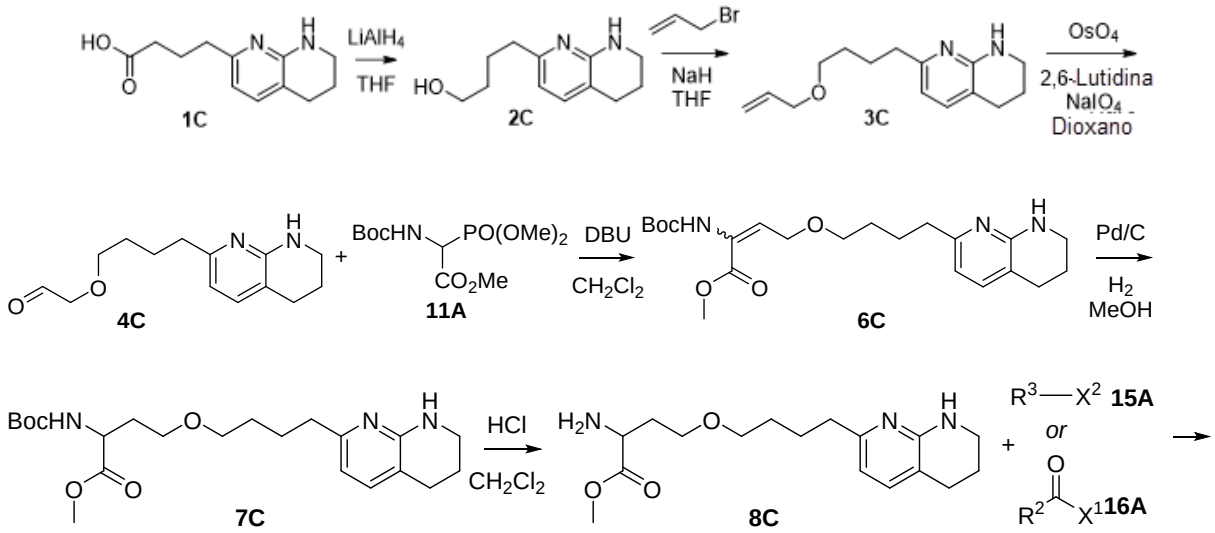
La sililación del compuesto 1B da el compuesto 2B, que puede reducirse con un agente reductor adecuado para dar el compuesto 3B. La yodación de 3B da el compuesto 4B, que puede alquilarse con el compuesto 5A en condiciones básicas para dar el compuesto 6B. La condensación del compuesto 6B con el compuesto 7A en presencia de un catalizador adecuado da el compuesto 8B, que puede alquilarse con un haluro de alquilo para dar el compuesto 9B. La escisión oxidativa de 9B da el compuesto 10B, que puede tratarse con el compuesto 11A en condiciones básicas para producir el

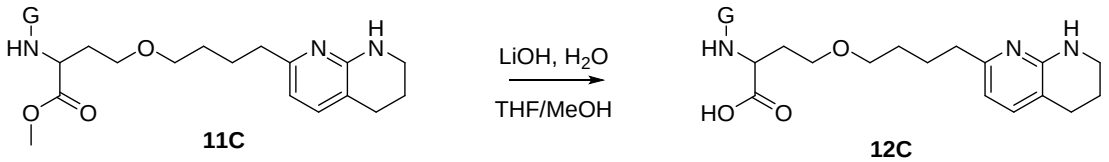
compuesto 12B. La reducción del compuesto 12B da el compuesto 13B, que puede exponerse a un ácido adecuado para dar el compuesto 14B. El acoplamiento del compuesto 14B con el compuesto de la fórmula 15A o 16A da lugar al compuesto 17B, que puede hidrolizarse en presencia de una fuente de hidróxido adecuada para dar el compuesto 18B.

Las condiciones de reacción para las transformaciones del Esquema general B se proporcionan en los Procedimientos generales que siguen, en particular los Procedimientos generales D, E, F, H, I, K, y N. Las condiciones de reacción ilustrativas para las transformaciones del Esquema general B se proporcionan en el Procedimiento general B, omitiendo la etapa de separación quiral al final del Procedimiento general B.

Los compuestos de la fórmula 12C se pueden preparar de acuerdo con el Esquema general C, en donde G, R^2 y R^3 son como se definen para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente; X^1 es un grupo saliente (por ejemplo, -OH, -Cl,  , y similares); y X^2 es otro grupo saliente (por ejemplo, -Cl, -Br, -I, -OTf, y similares).

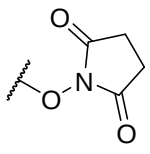
Esquema general C



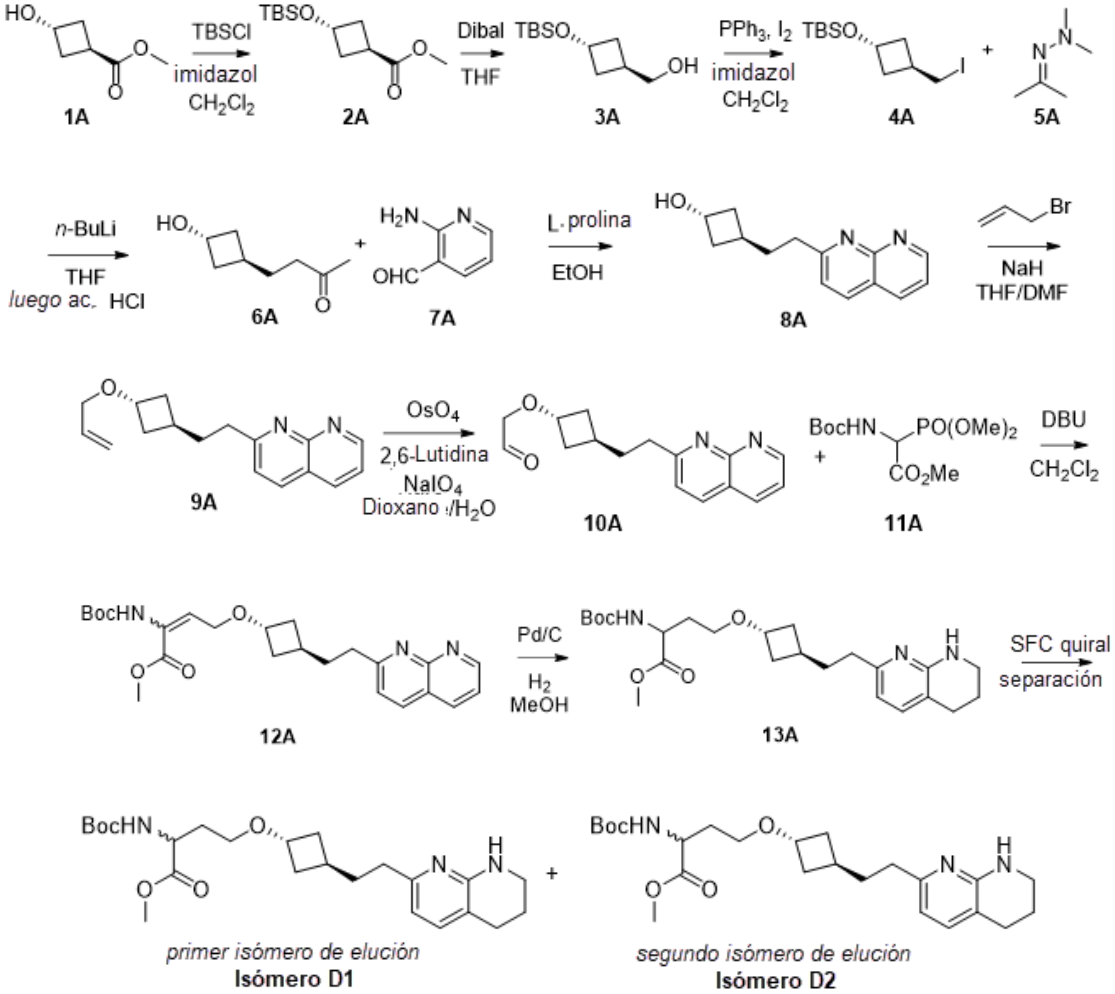


La reducción del compuesto 1C da el compuesto 2C, que puede alquilarse con un haluro de alquilo para dar el compuesto 3C. La escisión oxidativa de 3C da el compuesto 4C, que puede tratarse con el compuesto 11A en condiciones básicas para producir el compuesto 6C. La reducción del compuesto 6C da el compuesto 7C, que puede exponerse a un ácido adecuado para dar el compuesto 8C. El acoplamiento del compuesto 8C con el compuesto de la fórmula 15A o 16A da lugar al compuesto de la fórmula 11C, que puede hidrolizarse en presencia de una fuente de hidróxido adecuada para dar el compuesto 12C.

Las condiciones de reacción para las transformaciones del Esquema general C se proporcionan en los Procedimientos generales que siguen, en particular los Procedimientos generales D, E, F, H, I, K, y N. Las condiciones de reacción ilustrativas para las transformaciones del Esquema general C se proporcionan en el Procedimiento general C, omitiendo la etapa de separación quiral al final del Procedimiento general C.

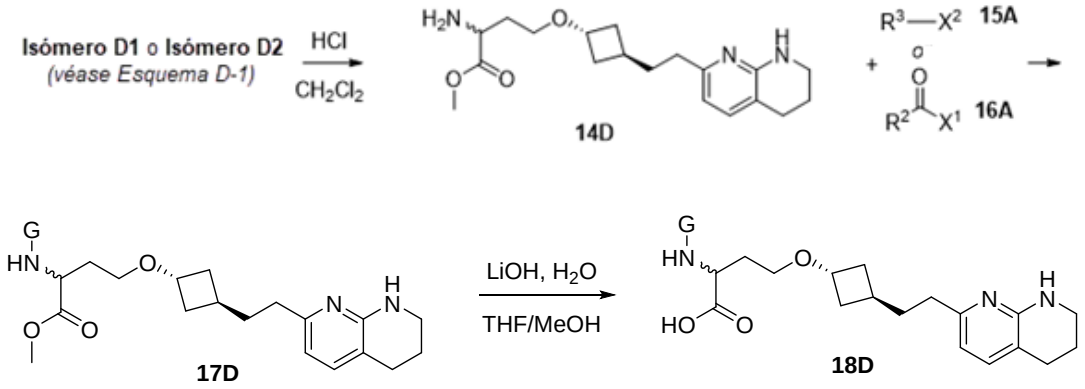
Los compuestos de la fórmula 18D se pueden preparar de acuerdo con el Esquema D-1 seguido del Esquema general D-2, en donde G, R^2 y R^3 son como se definen para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente; X^1 es un grupo saliente (por ejemplo, -OH, -Cl,  , y similares); y X^2 es otro grupo saliente (por ejemplo, -Cl, -Br, -I, -OTf, y similares).

Esquema D-1



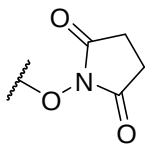
La sililación del compuesto 1A da el compuesto 2A, que puede reducirse con un agente reductor adecuado para dar el compuesto 3A. La yodación de 3A da el compuesto 4A, que puede alquilarse con el compuesto 5A en condiciones básicas para dar el compuesto 6A. La condensación del compuesto 6A con el compuesto 7A en presencia de un catalizador adecuado da el compuesto 8A, que puede alquilarse con un haluro de alquilo para dar el compuesto 9A. La escisión oxidativa de 9A da el compuesto 10A, que puede tratarse con el compuesto 11A en condiciones básicas para producir el compuesto 12A. La reducción del compuesto 12A da el compuesto 13A, que puede separarse usando SFC quiral para producir el Isómero D1 y el Isómero D2.

Esquema general D-2

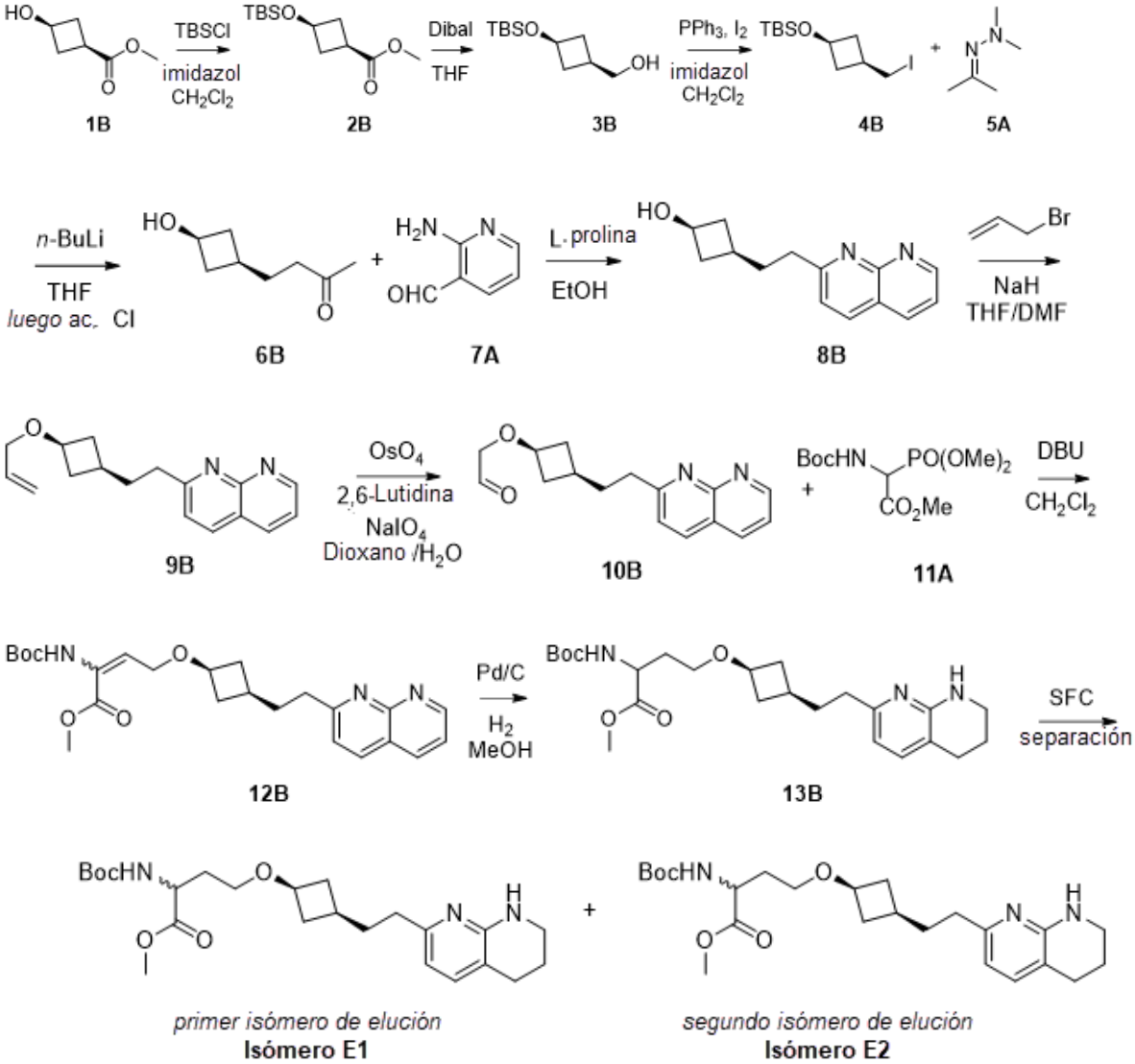


La exposición del Isómero D1 (es decir, el primer isómero de elución del Esquema D-1) o el Isómero D2 (es decir, el segundo isómero de elución del Esquema D-1) a un ácido adecuado da el compuesto 14D, en donde la línea ondulada en el compuesto 14D se refiere al isómero obtenido cuando se hace reaccionar el Isómero D1 o el Isómero D2. El acoplamiento del compuesto 14D con el compuesto de la fórmula 15A o 16A da lugar al compuesto 17D, que puede hidrolizarse en presencia de una fuente de hidróxido adecuada para dar el compuesto 18D.

Las condiciones de reacción para las transformaciones del Esquema general D-2 se proporcionan en los Procedimientos generales que siguen, en particular los Procedimientos generales D, E, F, H, I, K, y N. Las condiciones de reacción ilustrativas para las transformaciones del Esquema D-1 se proporcionan en el Procedimiento general A.

Los compuestos de fórmula la 18E se pueden preparar de acuerdo con el Esquema E-1 seguido del Esquema general E-2, en donde G, R^2 y R^3 son como se definen para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente; X^1 es un grupo saliente (por ejemplo, -OH, -Cl,  , y similares); y X^2 es otro grupo saliente (por ejemplo, -Cl, -Br, -I, -OTf, y similares).

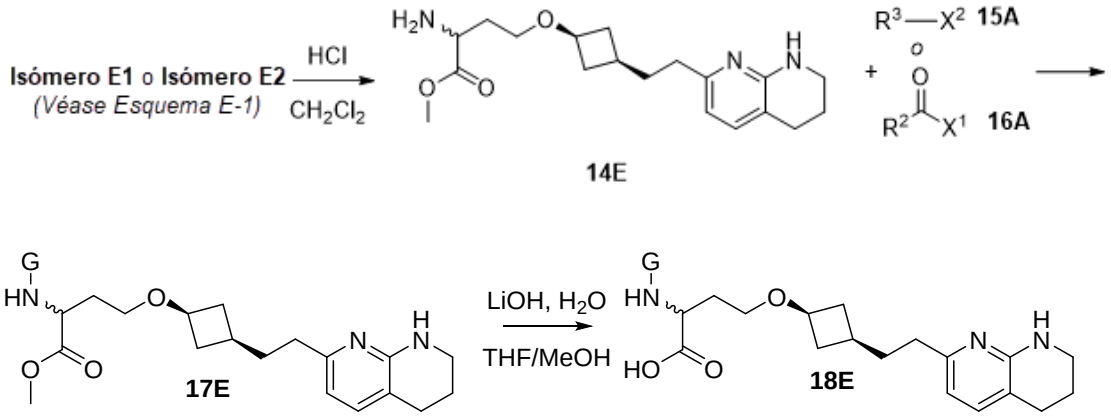
Esquema E-1



La sililación del compuesto 1B da el compuesto 2B, que puede reducirse con un agente reductor adecuado para dar el compuesto 3B. La yodación de 3B da el compuesto 4B, que puede alquilarse con el compuesto 5A en condiciones básicas para dar el compuesto 6B. La condensación del compuesto 6B con el compuesto 7A en presencia de un catalizador adecuado da el compuesto 8B, que puede alquilarse con un haluro de alquilo para dar el compuesto 9B. La escisión oxidativa de 9B da el compuesto 10B, que puede tratarse con el compuesto 11A en condiciones básicas para producir el compuesto 12B. La reducción del compuesto 12B da el compuesto 13B, que puede

separarse mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) en el Isómero E1 y el Isómero E2.

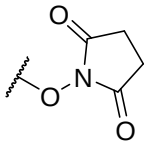
Esquema general E-2



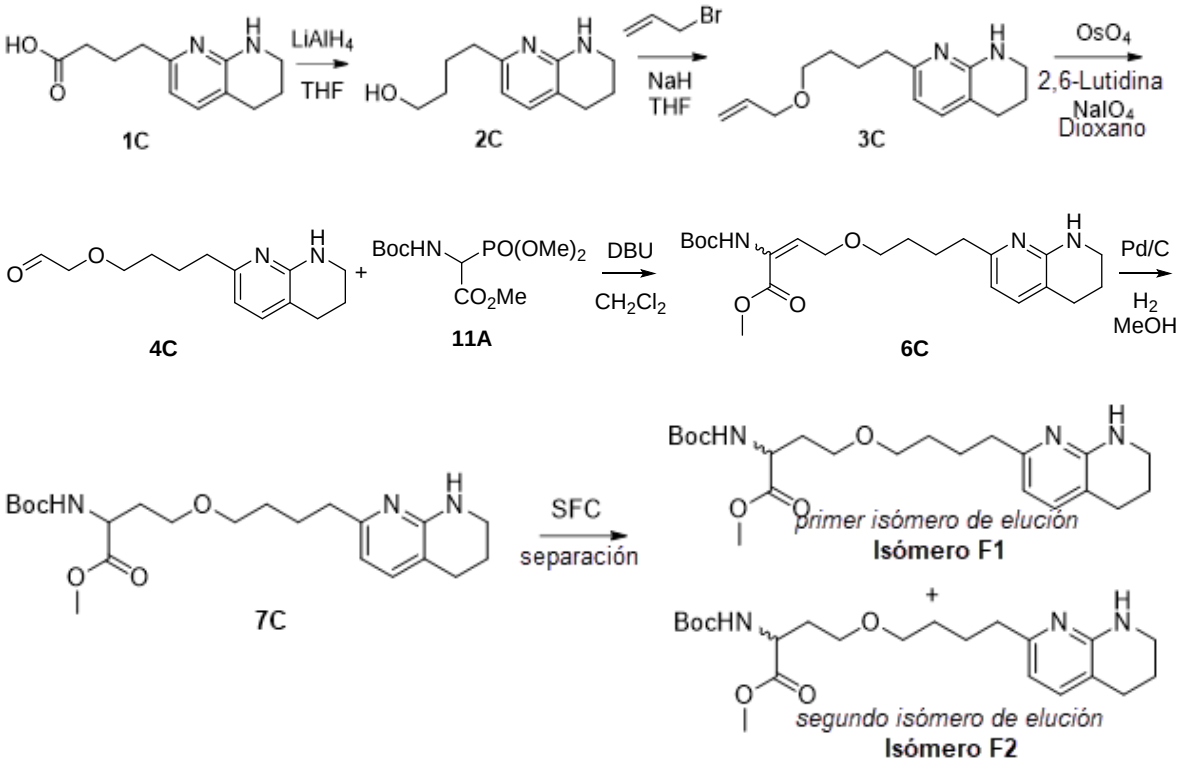
La exposición del Isómero E1 (es decir, el primer isómero de elución del Esquema E-1) o el Isómero E2 (es decir, el segundo isómero de elución del Esquema E-1) a un ácido adecuado da el compuesto 14E, en donde la línea ondulada en el compuesto 14E se refiere al isómero obtenido cuando se hace reaccionar el Isómero E1 o el Isómero E2. El acoplamiento del compuesto 14E con el compuesto de la fórmula 15A o 16A da lugar al compuesto 17E, que puede hidrolizarse en presencia de una fuente de hidróxido adecuada para dar el compuesto 18E.

Las condiciones de reacción para las transformaciones del Esquema general E-2 se proporcionan en los Procedimientos generales que siguen, en particular los Procedimientos generales D, E, F, H, I, K, y N. Las condiciones de reacción ilustrativas para las transformaciones del Esquema E-1 se proporcionan en el Procedimiento general B.

Los compuestos de fórmula 12F se pueden preparar de acuerdo con el Esquema F-1 seguido del Esquema general F-2, en donde G, R^2 y R^3 son como se definen para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente; X^1 es un grupo

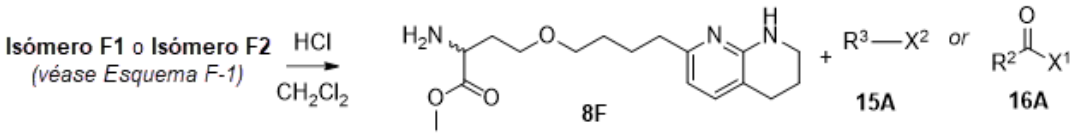
saliente (por ejemplo, -OH, -Cl,  , y similares); y X^2 es otro grupo saliente (por ejemplo, -Cl, -Br, -I, -OTf, y similares).

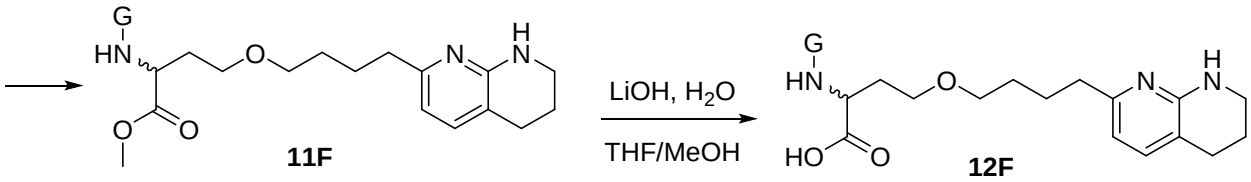
Esquema F-1



La reducción del compuesto 1C da el compuesto 2C, que puede alquilarse con un haluro de alquilo para dar el compuesto 3C. La escisión oxidativa de 3C da el compuesto 4C, que puede tratarse con el compuesto 11A en condiciones básicas para producir el compuesto 6C. La reducción del compuesto 6C da el compuesto 7C, que puede separarse mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) en el Isómero F1 y el Isómero F2.

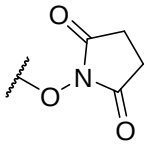
Esquema general F-2



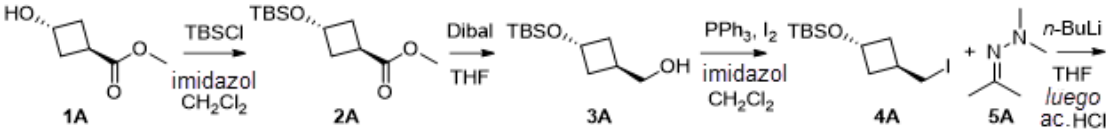


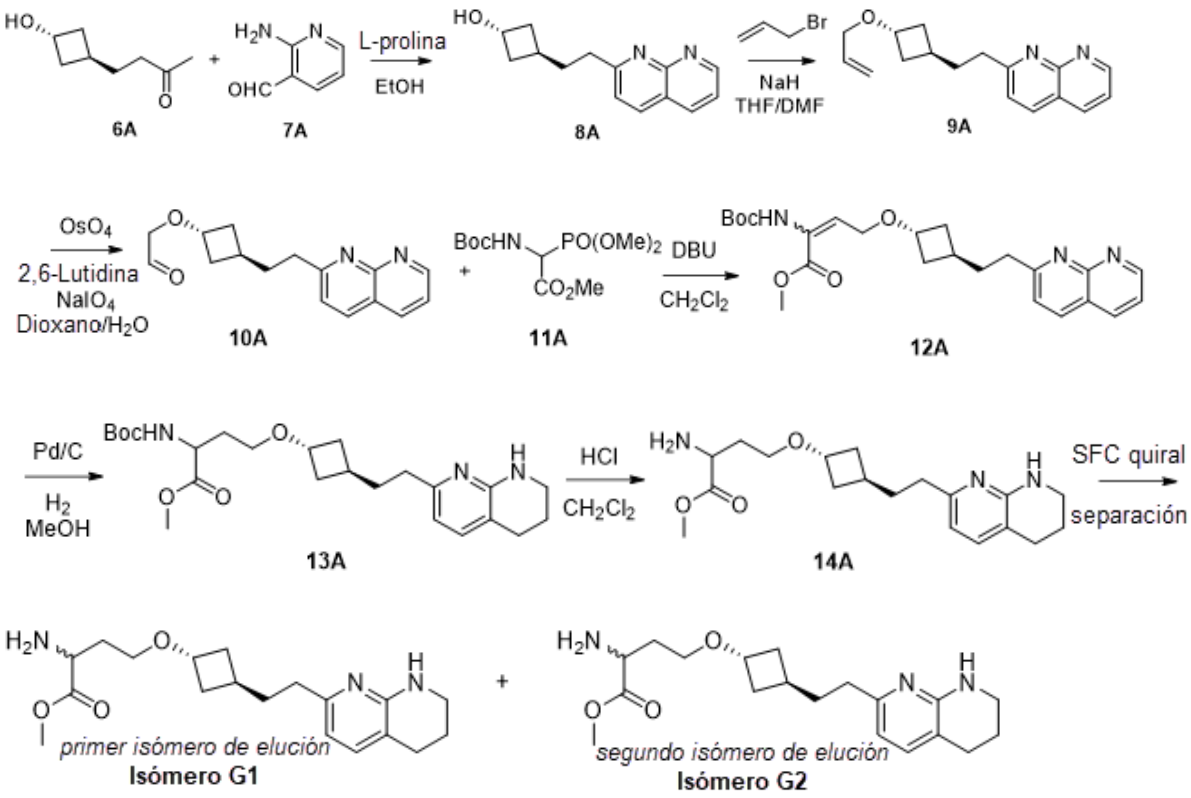
La exposición del Isómero F1 (es decir, el primer isómero de elución del Esquema F-1) o el Isómero F2 (es decir, el segundo isómero de elución del Esquema F-1) a un ácido adecuado da el compuesto 8F, en donde la línea ondulada en el compuesto 8F se refiere al isómero obtenido cuando se hace reaccionar el Isómero F1 o el Isómero F2. El acoplamiento del compuesto 8F con el compuesto de la fórmula 15A o 16A da lugar al compuesto de la fórmula 11F, que puede hidrolizarse en presencia de una fuente de hidróxido adecuada para dar el compuesto 12F.

Las condiciones de reacción para las transformaciones del Esquema general F-2 se proporcionan en los Procedimientos generales que siguen, en particular los Procedimientos generales D, E, F, H, I, K, y N. Las condiciones de reacción ilustrativas para las transformaciones del Esquema F-1 se proporcionan en el Procedimiento general C.

Los compuestos de fórmula 18G se pueden preparar de acuerdo con el Esquema G-1 seguido del Esquema general G-2, en donde G, R^2 y R^3 son como se definen para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente; X^1 es un grupo saliente (por ejemplo, -OH, -Cl,  , y similares); y X^2 es otro grupo saliente (por ejemplo, -Cl, -Br, -I, -OTf, y similares).

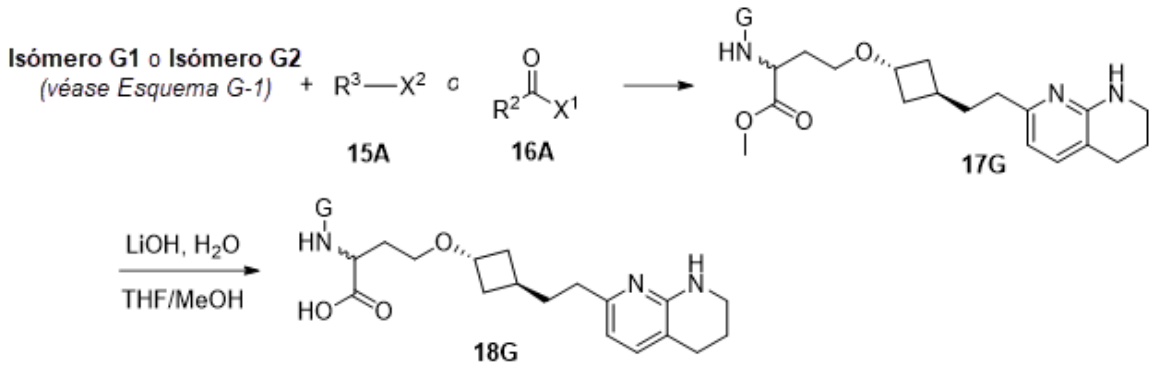
Esquema G-1





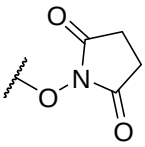
La sililación del compuesto 1A da el compuesto 2A, que puede reducirse con un agente reductor adecuado para dar el compuesto 3A. La yodación de 3A da el compuesto 4A, que puede alquilarse con el compuesto 5A en condiciones básicas para dar el compuesto 6A. La condensación del compuesto 6A con el compuesto 7A en presencia de un catalizador adecuado da el compuesto 8A, que puede alquilarse con un haluro de alquilo para dar el compuesto 9A. La escisión oxidativa de 9A da el compuesto 10A, que puede tratarse con el compuesto 11A en condiciones básicas para producir el compuesto 12A. La reducción del compuesto 12A da el compuesto 13A, que puede exponerse a un ácido adecuado para dar el compuesto 14A. El compuesto 14A se puede separar usando SFC quiral para producir el Isómero G1 y el Isómero G2.

Esquema general G-2

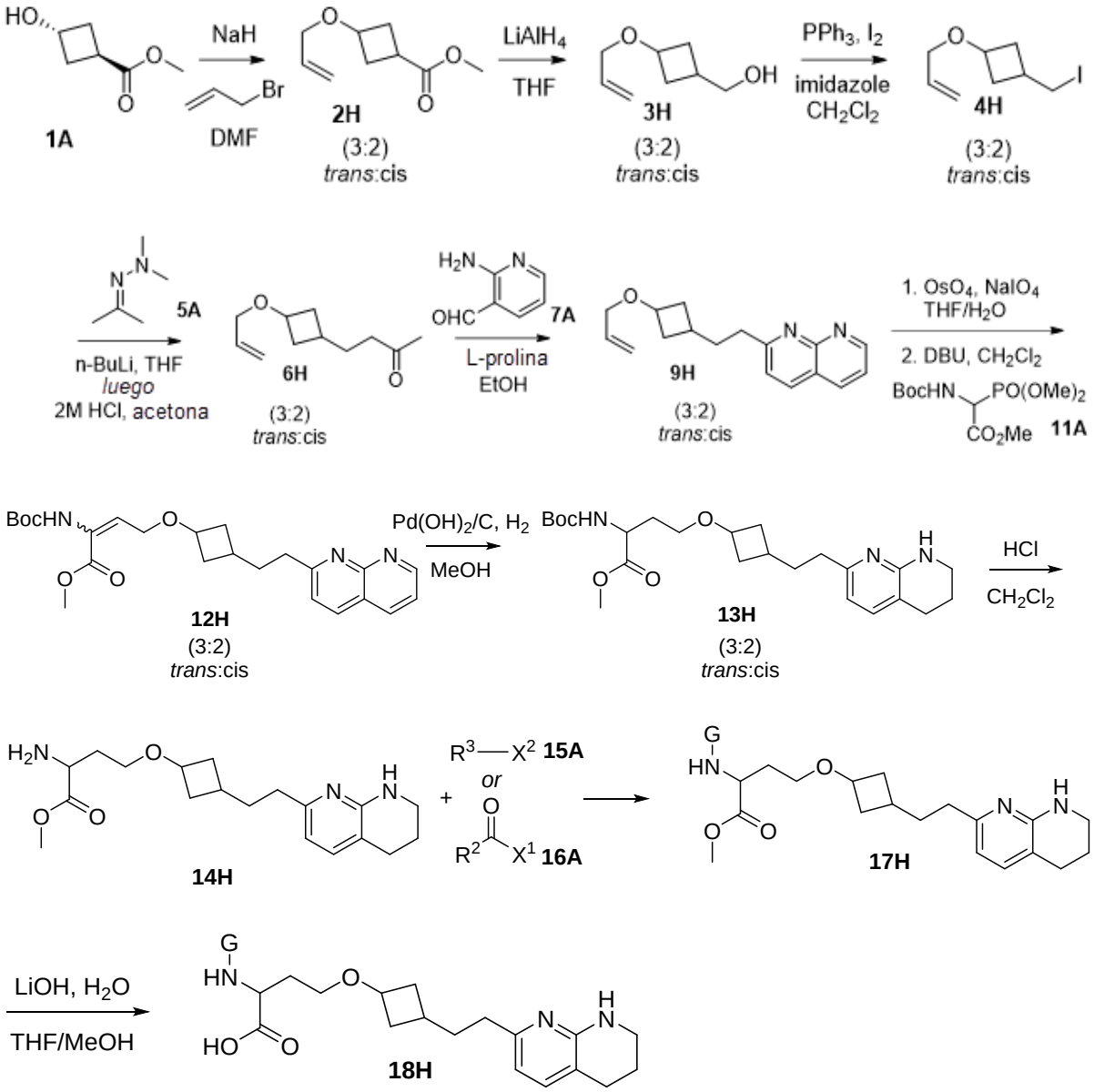


El acoplamiento del isómero G1 (es decir, el primer isómero de elución del Esquema G-1) o el Isómero G2 (es decir, el segundo isómero de elución del Esquema G-1) con el compuesto de la fórmula 15A o 16A da el compuesto 17G, en donde la línea ondulada del compuesto 17G se refiere al isómero obtenido cuando se hace reaccionar el Isómero G1 o el Isómero G2. El compuesto 17G se puede hidrolizar en presencia de una fuente de hidróxido adecuada para dar el compuesto 18G.

Las condiciones de reacción para las transformaciones del Esquema G-1 y el Esquema general F-2 se proporcionan en los Procedimientos generales que siguen, en particular los Procedimientos generales D, E, F, H, I, K, y N. Las condiciones de reacción ilustrativas para las transformaciones del Esquema G-1 se proporcionan en el Procedimiento general A.

Los compuestos de fórmula 18H se pueden preparar de acuerdo con el Esquema general H, en donde G, R^2 y R^3 son como se definen para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente; X^1 es un grupo saliente (por ejemplo, -OH, -Cl,  , y similares); y X^2 es otro grupo saliente (por ejemplo, -Cl, -Br, -I, -OTf, y similares).

Esquema general H



La alilación del compuesto 1A da el compuesto 2H, que puede reducirse con un agente reductor adecuado para dar el compuesto 3H. La yodación de 3H da el compuesto 4H, que puede alquilarse con el compuesto 5A en condiciones básicas para dar el compuesto 6H. La condensación del compuesto 6H con el compuesto 7A en presencia de un catalizador adecuado da el compuesto 9H, que puede alquilarse con un haluro de alquilo para dar el compuesto 9H. La escisión oxidativa de 9H seguida de tratamiento con el compuesto 11A en condiciones básicas proporciona el compuesto 12H. La reducción del compuesto 12H da el compuesto 13H, que puede exponerse a

un ácido adecuado para dar el compuesto 14H. El acoplamiento del compuesto 14H con el compuesto de la fórmula 15A o 16A da lugar al compuesto 17H, que puede hidrolizarse en presencia de una fuente de hidróxido adecuada para dar el compuesto 18H.

Las condiciones de reacción para las transformaciones del Esquema general H se proporcionan en los Procedimientos generales que siguen, en particular los Procedimientos generales D, E, F, H, I, K, y N.

Se entiende que los esquemas anteriores pueden modificarse para llegar a diversos compuestos de la invención mediante la selección de reactivos y materiales de inicio adecuados. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso véase P.G.M. Wuts y T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4.ª edición, Wiley-Interscience, Nueva York, 2006.

En los Ejemplos se proporcionan métodos adicionales para preparar compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y sales de estos. Como reconocería una persona del oficio de nivel medio, los métodos de preparación enseñados en la presente pueden adaptarse para proporcionar compuestos adicionales dentro del alcance de la fórmula (I), por ejemplo, al seleccionar materiales de inicio que proporcionarían un compuesto deseado.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos detallados en la presente, incluidos los compuestos de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), y (Vb-2), o una sal de estos, o los compuestos representados en la Tabla 1, o una sal de estos, o mezclas de estos, están abarcados por esta invención. Por tanto, la invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico es una sal de adición ácida, tal como

una sal formada con un ácido orgánico o inorgánico. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden adoptar una forma adecuada para la administración oral, bucal, parenteral, nasal, tópica o rectal o una forma adecuada para la administración por inhalación. En una modalidad, la composición farmacéutica se prepara a partir de mezclas de cualquiera de los compuestos detallados en la presente, o sales de estos. En una modalidad, la composición farmacéutica es una composición para la liberación controlada de cualquiera de los compuestos detallados en la presente.

Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos detallados en la presente, incluidos los compuestos de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto de la Tabla 1 o la Tabla 2, o cualquiera de los compuestos 1-329; o una sal de estos, o mezclas de estos, también están abarcados por esta invención.

En un aspecto, un compuesto detallado en la presente puede estar en una forma purificada y en la presente se detallan composiciones que comprenden un compuesto en forma purificada. En una modalidad, las composiciones pueden tener no más de 35 % de impureza, en donde la impureza denota un compuesto distinto del compuesto que comprende la mayor parte de la composición o una sal de este, por ejemplo, una composición de un compuesto seleccionado de un compuesto de la Tabla 1 puede contener no más de 35 % de impureza, en donde la impureza denota un compuesto

distinto del compuesto de la Tabla 1 o una sal de este. En una modalidad, las composiciones pueden contener no más de 25 % de impureza. En una modalidad, las composiciones pueden contener no más de 20 % de impureza. En aun otras modalidades, se proporcionan composiciones que comprenden un compuesto detallado en la presente o una sal de este como composiciones de compuestos sustancialmente puros. Las composiciones "sustancialmente puras" comprenden no más de 10 % de impureza, tal como una composición que comprende menos de 9 %, 7 %, 5 %, 3 %, 1 % o 0,5 % de impureza. En algunas modalidades, una composición que contiene un compuesto detallado en la presente o una sal de este está en forma sustancialmente pura. En aun otra variación, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal de este en donde la composición contiene o no más de 10 % de impureza. En una variación adicional, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal de este en donde la composición contiene no más de 9 % de impureza. En una variación adicional, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal de este en donde la composición contiene no más de 7 % de impureza. En una variación adicional, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal de este en donde la composición contiene no más de 5 % de impureza. En otra variación, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal de este en donde la composición contiene no más de 3 % de impureza. En aun otra variación, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal de este en donde la composición contiene no más de 1 % de impureza. En una variación adicional, se proporciona una composición de un compuesto sustancialmente puro o una sal de este en donde la composición contiene no más de 0,5 % de impureza. En aun otras variaciones, una composición de compuesto sustancialmente puro significa que la composición no contiene más de 10 % o, preferentemente, no más de 5 % o, con

mayor preferencia, no más de 3 %, o, incluso con mayor preferencia, no más de 1 % de impureza o, con máxima preferencia, no más de 0,5 % de impureza, cuya impureza puede ser el compuesto en una forma estereoquímica diferente. Por ejemplo, una composición de compuesto sustancialmente puro (*S*) significa que la composición no contiene más de 10 % o no más de 5 % o no más de 3 % o no más de 1 % o no más de 0,5 % de la forma (*R*) del compuesto.

En modalidades adicionales, las formas purificadas y las formas sustancialmente puras de los compuestos se aplican a cualquier compuesto de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto de la Tabla 1 o la Tabla 2, o uno cualquiera de los compuestos 1-329.

En una variación, los compuestos de la presente son compuestos sintéticos preparados para la administración a un individuo tal como un ser humano. En otra variación, se proporcionan composiciones que contienen un compuesto en forma sustancialmente pura. En otra variación, la invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto detallado en la presente y un portador o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En otra variación, se proporcionan métodos para administrar un compuesto. Las formas purificadas, las composiciones farmacéuticas y los métodos de administración de los compuestos son adecuados para cualquier compuesto o forma de este detallado en la presente.

El compuesto detallado en la presente o una sal de este puede formularse para cualquier vía de administración disponible, incluida una forma de administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ejemplo, intramuscular, subcutánea o intravenosa), tópica o transdérmica. Un compuesto o sal de este puede formularse con portadores adecuados para proporcionar formas de administración que incluyen, de modo no taxativo, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (tales como cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina blanda elástica), obleas, tabletas, pastillas, gomas, dispersiones, supositorios, pomadas, cataplasmas (sinapismos), pastas, polvos, apósitos, cremas, soluciones, parches, aerosoles (por ejemplo, pulverizadores nasales o inhaladores), geles, suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones y elíxires.

Uno o varios compuestos descritos en la presente o una sal de estos pueden usarse en la preparación de una formulación, tal como una formulación farmacéutica, al combinar el compuesto o los compuestos, o una sal de estos, como ingrediente activo con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como los mencionados anteriormente. Según la forma terapéutica del sistema (por ejemplo, parche transdérmico en comparación con comprimido oral), el portador puede estar en diversas formas. Además, las formulaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes rehumectantes, emulgentes, endulzantes, colorantes, ajustadores y sales para el ajuste de la presión osmótica, amortiguadores, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Las formulaciones que comprenden el compuesto también pueden contener otras sustancias que tienen propiedades terapéuticas valiosas. Las formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos conocidos. Se pueden encontrar formulaciones adecuadas en, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Farmacy*,

Lippincott Williams & Wilkins, 21.ª ed. (2005), que se incorpora en la presente como referencia.

Los compuestos descritos en la presente pueden administrarse a individuos (por ejemplo, un humano) en forma de composiciones orales generalmente aceptadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gel en una cubierta dura o blanda, emulsiones o suspensiones. Ejemplos de portadores que pueden usarse para la preparación de tales composiciones son lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, estearato o sus sales, etc. Los portadores aceptables para cápsulas de gel con cubierta blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc. Además, las formulaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes rehumectantes, emulgentes, endulzantes, colorantes, ajustadores y sales para el ajuste de la presión osmótica, amortiguadores, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

Cualquiera de los compuestos descritos en la presente puede formularse en un comprimido en cualquier forma de dosis descrita, por ejemplo, un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este puede formularse como un comprimido de 10 mg.

También se describen composiciones que comprenden un compuesto proporcionado en la presente. En una variación, la composición comprende un compuesto y un portador o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En otra variación, se proporciona una composición de compuesto sustancialmente puro. En algunas modalidades, la composición es para utilizar como medicamento veterinario o para humanos. En algunas modalidades, la composición es para utilizar en un método descrito en la presente. En algunas modalidades, la composición es para utilizar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente.

Métodos de uso

Los compuestos y las composiciones de la invención, tales como una composición farmacéutica que contiene un compuesto de cualquier fórmula proporcionada en la presente o una sal de este y un portador o excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico, pueden usarse en los métodos de administración y tratamiento proporcionados en la presente. Los compuestos y las composiciones también pueden usarse en métodos *in vitro*, tales como métodos *in vitro* para administrar un compuesto o una composición a células con fines de cribado y/o para realizar ensayos de control de calidad.

En un aspecto, se proporciona un método para tratar una enfermedad fibrótica en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), o (Vb-2), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el individuo es un ser humano. El individuo, tal como un humano, puede necesitar tratamiento, tal como un ser humano que tiene o que se sospecha que tiene una enfermedad fibrótica. En una modalidad, una variación de los compuestos incluye cualquier estereoisómero de estos.

En un aspecto adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad fibrótica en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2),

(II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o uno cualquiera de los compuestos 1-329, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto, el individuo es un ser humano. El individuo, tal como un humano, puede necesitar tratamiento, tal como un ser humano que tiene o que se sospecha que tiene una enfermedad fibrótica. En una modalidad, una variación de los compuestos incluye cualquier estereoisómero de estos.

En otro aspecto, se proporciona un método para retrasar la aparición y/o el desarrollo de una enfermedad fibrótica en un individuo (tal como un ser humano) que está en riesgo de desarrollar una enfermedad fibrótica. Se observa que el desarrollo retrasado puede abarcar la prevención en el caso de que el individuo no desarrolle la enfermedad fibrótica. Un individuo en riesgo de desarrollar una enfermedad fibrótica en un aspecto tiene o se sospecha que tiene uno o más factores de riesgo para desarrollar una enfermedad fibrótica. Los factores de riesgo de enfermedad fibrótica pueden incluir la edad de un individuo (por ejemplos, adultos de mediana edad o mayores), la presencia de inflamación, tener uno o más componentes genéticos asociados con el desarrollo de una enfermedad fibrótica, antecedentes médicos, tales como tratamiento con un fármaco o procedimiento que se cree que está asociado con una mayor susceptibilidad a la fibrosis (por ejemplo, radiología) o una afección médica que se cree que está asociada con la fibrosis, antecedentes de tabaquismo, la presencia de factores ocupacionales y/o ambientales, tales como la exposición a contaminantes asociados con el desarrollo de una enfermedad fibrótica. En algunas modalidades, el individuo en riesgo de desarrollar una enfermedad fibrótica es un individuo que tiene o que se

sospecha que tiene NAFLD, NASH, CKD, esclerodermia, enfermedad de Crohn, NSIP, PSC, PBC, o es un individuo que ha tenido o se sospecha que ha tenido un infarto de miocardio.

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es la fibrosis de un tejido tal como el pulmón (fibrosis pulmonar), el hígado, la piel, el corazón (fibrosis cardíaca), el riñón (fibrosis renal), o el tracto gastrointestinal (fibrosis gastrointestinal).

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar (tal como IPF), fibrosis hepática, fibrosis cutánea, esclerodermia, fibrosis cardíaca, fibrosis renal, fibrosis gastrointestinal, colangitis esclerosante primaria o fibrosis biliar (tal como PBC).

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es una fibrosis pulmonar, por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, o fibrosis pulmonar inducida por radiación. En algunas modalidades, el individuo en riesgo de desarrollar una enfermedad fibrótica es un individuo que tiene o se sospecha que tiene antecedentes de infecciones pulmonares virales.

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es una colangitis esclerosante primaria, o fibrosis biliar.

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es neumonía intersticial inespecífica (NSIP) fibrótica.

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es una fibrosis hepática, por ejemplo, fibrosis hepática infecciosa (de patógenos tales como HCV, HBV o parásitos tales como esquistosomiasis), NASH, fibrosis inducida por enfermedad hepática alcohólica, fibrosis hepática inducida por esteatosis alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis.

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es fibrosis del tracto biliar.

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es fibrosis renal, por ejemplo, nefropatía diabética, nefroesclerosis diabética, nefroesclerosis hipertensiva, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria ("FSGS"), síndrome de Alport, insuficiencia renal crónica, y lesión renal aguda por nefropatía inducida por contraste.

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es esclerosis o esclerodermia sistémica y local, queloides y cicatrices hipertróficas, o adherencias posquirúrgicas.

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es aterosclerosis o reestenosis.

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es una fibrosis gastrointestinal, por ejemplo, enfermedad de Crohn.

En algunas modalidades, la enfermedad fibrótica es fibrosis cardíaca, por ejemplo, fibrosis inducida por infarto de miocardio y cardiomiopatía hereditaria.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), o (Vb-2), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para utilizar en el tratamiento de la enfermedad fibrótica.

También se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (II), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad fibrótica.

En otro aspecto, se proporciona un método para inhibir la integrina $\alpha v\beta_6$ en un individuo, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), o (Vb-2), un estereoisómero de este, o un

compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También se proporciona un método para inhibir la activación de TGFβ en una célula, que comprende administrar a la célula un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), o (Vb-2), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También se proporciona un método para inhibir la integrina $\alpha v\beta_6$ en un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), o (Vb-2), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En uno de tales métodos, el compuesto es un inhibidor selectivo de la integrina αvβ6. En otro de tales métodos, el compuesto no inhibe sustancialmente las integrinas α4β1, αvβ8 y/o α2β3. En aun otro de tales métodos, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 pero no inhibe sustancialmente la integrina α4β1. En incluso otro de tales métodos, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 pero no inhibe sustancialmente la integrina αvβ8. En otro más de tales métodos, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 pero no inhibe sustancialmente la integrina α2β3. En una modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina $\alpha_V\beta_6$ y una o más de la integrina $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_7\beta_1$ y $\alpha_{11}\beta_1$ en un individuo que lo necesite. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 y la integrina αvβ1. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6, la integrina αvβ3 y la integrina αvβ5. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 y la integrina α2β1. En otra modalidad se proporciona un

método para inhibir la integrina αvβ6, la integrina α2β1 y la integrina α3β1. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 y la integrina α6β1. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 y la integrina α7β1. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 y la integrina α11β1. En todas estas modalidades, en un aspecto, el método de inhibición es para un individuo que lo necesite, tal como un individuo que tiene o que se sospecha que tiene una enfermedad fibrótica, y en donde el método comprende administrar al individuo un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), o (Vb-2), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También se proporciona un método para modular al menos una integrina en un sujeto, la al menos una integrina que comprende una subunidad α_V, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de estos, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), o (Vb-2), un estereoisómero de este, o un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otro aspecto la modulación comprende inhibir la al menos una integrina en el sujeto. En otro aspecto, la al menos una integrina comprende al menos una integrina $\alpha_V\beta_1$ e integrina $\alpha_V\beta_6$. En otro aspecto, el sujeto tiene o está en riesgo de una enfermedad fibrótica seleccionada del grupo que consiste en: fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar inducida por radiación, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis inducida por enfermedad hepática alcohólica, síndrome de Alport, colangitis esclerosante primaria (PSC), colangitis biliar primaria, atresia biliar, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica,

esclerodermia, nefropatía diabética, enfermedad renal diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad renal crónica y enfermedad de Crohn; y el método comprende inhibir una o ambas integrina αVβ1 e integrina αVβ6 en el sujeto, para tratar la enfermedad fibrótica en el sujeto. En otro aspecto, el sujeto que necesita tratamiento para NASH, la cantidad eficaz administrada al sujeto que es eficaz para inhibir al menos la integrina $\alpha_V\beta_1$, para tratar al sujeto para NASH. En otro aspecto, el sujeto que necesita tratamiento para IPF, la cantidad eficaz administrada al sujeto que es eficaz para inhibir al menos la integrina $\alpha_V\beta_6$, para tratar al sujeto para IPF. En otro aspecto, el sujeto que necesita tratamiento para PSC, la cantidad eficaz administrada al sujeto que es eficaz para inhibir al menos una de la integrina $\alpha_V\beta_1$ y la integrina $\alpha_V\beta_6$, para tratar al sujeto para PSC.

También se proporciona un método para modular la activación de TGFβ en una célula, que comprende poner en contacto la célula con el compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), o (Vb-2), un estereoisómero de este, o un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otro aspecto, la modulación comprende inhibir la activación de TGFβ en la célula. En otro aspecto, la activación de TGFβ en la célula está mediada por al menos una de la integrina $\alpha_V\beta_1$ y la integrina $\alpha_V\beta_6$.

También se proporciona un método para tratar a un sujeto que lo necesita, que comprende: administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), o (Vb-2), un estereoisómero de este, o un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el sujeto tiene al menos un tejido que necesita terapia y el tejido tiene al menos un nivel

elevado de: activación y/o expresión de TGFβ; actividad y/o expresión de integrina $\alpha_V\beta_1$; o actividad y/o expresión de integrina $\alpha_V\beta_6$; en donde el al menos un nivel elevado está elevado en comparación con un estado saludable del tejido. En algunos aspectos, el método inhibe selectivamente la integrina $\alpha V\beta_1$ en comparación con la integrina $\alpha V\beta_6$ en el sujeto. En algunos aspectos, el método inhibe selectivamente la integrina $\alpha V\beta_6$ en comparación con la integrina $\alpha V\beta_1$ en el sujeto.En algunos aspectos, el método inhibe tanto la integrina $\alpha_V\beta_1$ como la integrina $\alpha_V\beta_6$ en el sujeto. En algunos aspectos, el método inhibe selectivamente tanto la integrina $\alpha_V\beta_1$ como la integrina $\alpha_V\beta_6$ en comparación con al menos otra integrina que contiene α_V en el sujeto. En algunos aspectos, la integrina $\alpha_V\beta_1$ se inhibe en uno o más fibroblastos en el sujeto. En algunos aspectos, la integrina $\alpha_V\beta_6$ se inhibe en una o más células epiteliales en el sujeto. En algunos aspectos, el al menos un tejido en el sujeto comprende uno o más de: tejido pulmonar, tejido hepático, tejido cutáneo, tejido cardíaco, tejido renal, tejido gastrointestinal, tejido de la vesícula biliar y tejido del conducto biliar.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o uno cualquiera de los

compuestos 1-329, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una enfermedad fibrótica.

También se proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o uno cualquiera de los compuestos 1-329, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad fibrótica.

En otro aspecto, se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 en un individuo que comprende administrar un compuesto de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o uno

cualquiera de los compuestos 1-329, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También se proporciona un método para inhibir la activación de TGFβ en una célula que comprende administrar a la célula un compuesto de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o uno cualquiera de los compuestos 1-329, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al individuo un compuesto de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1 o la Tabla 2,

o uno cualquiera de los compuestos 1-329, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En uno de tales métodos, el compuesto es un inhibidor selectivo de la integrina αvβ6. En otro de tales métodos, el compuesto no inhibe sustancialmente las integrinas α4β1, αvβ8 y/o α2β3. En aun otro de tales métodos, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 pero no inhibe sustancialmente la integrina α4β1. En otro más de tales métodos, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 pero no inhibe sustancialmente la integrina αvβ8. En otro más de tales métodos, el compuesto inhibe la integrina αvβ6 pero no inhibe sustancialmente la integrina α2β3. En una modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina $\alpha_V\beta_6$ y una o más de la integrina $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_7\beta_1$ y $\alpha_{11}\beta_1$ en un individuo que lo necesite. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 y la integrina αvβ1. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6, la integrina αvβ3 y la integrina αvβ5. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 y la integrina α2β1. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6, la integrina α2β1 y la integrina α3β1. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 y la integrina α6β1. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 y la integrina α7β1. En otra modalidad se proporciona un método para inhibir la integrina αvβ6 y la integrina α11β1. En todas estas modalidades, en un aspecto, el método de inhibición es para un individuo que lo necesita, tal como un individuo que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad fibrótica, y en donde el método comprende administrar al individuo un compuesto de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-

A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1 o Tabla 2, o uno cualquiera de los compuestos 1-329, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También se proporciona un método de modulación de al menos una integrina en un sujeto, la al menos una integrina que comprende una subunidad α_V, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1 o Tabla 2, o uno cualquiera de los compuestos 1-329, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otro aspecto la modulación comprende inhibir la al menos una integrina en el sujeto. En otro aspecto, la al menos una integrina comprende al menos una integrina $\alpha_V\beta_1$ e integrina $\alpha_V\beta_6$. En otro aspecto, el sujeto tiene o está en riesgo de una enfermedad fibrótica seleccionada del grupo que consiste en: fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar inducida por radiación, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis inducida por enfermedad hepática

alcohólica, síndrome de Alport, colangitis esclerosante primaria (PSC), colangitis biliar primaria, atresia biliar, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, esclerodermia, nefropatía diabética, enfermedad renal diabética, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad renal crónica y enfermedad de Crohn; y el método comprende inhibir una o ambas integrina αVβ1 e integrina αVβ6 en el sujeto, para tratar la enfermedad fibrótica en el sujeto. En otro aspecto, el sujeto que necesita tratamiento para NASH, la cantidad eficaz administrada al sujeto que es eficaz para inhibir al menos la integrina $\alpha_V\beta_1$, para tratar al sujeto para NASH. En otro aspecto, el sujeto que necesita tratamiento para IPF, la cantidad eficaz administrada al sujeto que es eficaz para inhibir al menos la integrina $\alpha_V\beta_6$, para tratar al sujeto para IPF. En otro aspecto, el sujeto que necesita tratamiento para PSC, la cantidad eficaz administrada al sujeto que es eficaz para inhibir al menos una de la integrina $\alpha_V\beta_1$ y la integrina $\alpha_V\beta_6$, para tratar al sujeto para PSC.

También se proporciona un método de modulación de la activación de TGFβ en una célula, que comprende poner en contacto la célula con el compuesto de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1 o la Tabla 2, o uno cualquiera de los compuestos 1-329, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otro aspecto, la modulación comprende inhibir

la activación de TGFβ en la célula. En otro aspecto, la activación de TGFβ en la célula está mediada por al menos una de la integrina $\alpha_V\beta_1$ y la integrina $\alpha_V\beta_6$.

También se proporciona un método para tratar a un sujeto que lo necesita, que comprende: administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I), o cualquier variación de este, por ejemplo, un compuesto de las fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIIa), (IIIb), (IVa), (IVb), (Va), (Va-1), (Va-2), (Vb), (Vb-1), (Vb-2), (II-A-1), (II-A-2), (II-A-2i), (II-A-2ii), (II-A-1a-1), (II-A-1a-2), (II-A-1a-3), (II-A-1b-1), (II-A-1b-2), (II-A-1c-1), (II-A-1c-2), (II-A-1d-1), (II-A-1d-2), (II-A-1d-3), (II-A-2a-1), (II-A-2a-2), (II-A-2a-3), (II-A-2a-4), (II-A-2b-1), (II-A-2b-2), (II-A-2c-1), (II-A-2c-2), (II-A-2c-3), (II-A-2c-4), (II-A-2d-1), (II-A-2d-2), (II-A-2d-3), (II-A-2d-4), (II-A-2d-5), (II-A-2d-6), (II-A-2e-1), (II-A-2e-2), (II-A-2e-3), (II-A-2e-4), (II-A-2e-5), (II-A-2e-6), (II-A-2e-7), (II-A-2e-8), (II-A-2f-1), (II-A-2f-2), (II-A-2f-3), (II-A-2f-4), (II-A-2f-5), (II-A-2f-6), (II-A-2f-7), (II-A-2f-8), (II-A-2f-9), (II-A-2f-10), (II-B-1), (II-B-2), (II-B-3), (II-B-1a), (II-B-2a), (II-B-2b), (II-B-3a), o (II-B-3b), un compuesto seleccionado de los compuestos representados en la Tabla 1 o Tabla 2, o uno cualquiera de los compuestos 1-329, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el sujeto tiene al menos un tejido que necesita terapia y el tejido tiene al menos un nivel elevado de: activación y/o expresión de TGFβ; actividad y/o expresión de integrina $\alpha_V\beta_1$; o actividad y/o expresión de integrina $\alpha_V\beta_6$; en donde el al menos un nivel elevado está elevado en comparación con un estado saludable del tejido. En algunos aspectos, el método inhibe selectivamente la integrina $\alpha V\beta_1$ en comparación con la integrina $\alpha V\beta_6$ en el sujeto. En algunos aspectos, el método inhibe selectivamente la integrina $\alpha V\beta_6$ en comparación con la integrina $\alpha V\beta_1$ en el sujeto. En algunos aspectos, el método inhibe tanto la integrina $\alpha_V\beta_1$ como la integrina $\alpha_V\beta_6$ en el sujeto. En algunos aspectos, el método inhibe selectivamente tanto la integrina $\alpha_V\beta_1$ como la integrina $\alpha_V\beta_6$ en comparación con al menos otra integrina que contiene α_V en el sujeto. En algunos aspectos, la integrina $\alpha_V\beta_1$ se inhibe en uno o más

fibroblastos en el sujeto. En algunos aspectos, la integrina $\alpha_V\beta_6$ se inhibe en una o más células epiteliales en el sujeto. En algunos aspectos, el al menos un tejido en el sujeto comprende uno o más de: tejido pulmonar, tejido hepático, tejido cutáneo, tejido cardíaco, tejido renal, tejido gastrointestinal, tejido de la vesícula biliar y tejido del conducto biliar.

En cualquiera de los métodos descritos, en un aspecto, el individuo es un ser humano, tal como un ser humano que necesite el método. El individuo puede ser un ser humano al que se le ha diagnosticado o que se sospecha que tiene una enfermedad fibrótica. El individuo puede ser un ser humano que no tiene una enfermedad detectable pero que tiene uno o más factores de riesgo para desarrollar una enfermedad fibrótica.

Kits

La invención proporciona además kits para llevar a cabo los métodos de la invención, que comprenden uno o más compuestos descritos en la presente, o una sal de estos, o una composición farmacológica que comprende un compuesto descrito en la presente. Los kits pueden emplear cualquiera de los compuestos descritos en la presente. En una variación, el kit emplea un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Los kits pueden usarse para uno o más de los usos descritos en la presente y, por consiguiente, pueden contener instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad fibrótica.

Los kits comprenden generalmente un envase adecuado. Los kits pueden comprender uno o más recipientes que comprenden cualquier compuesto descrito en la presente. Cada componente (si hay más de un componente) puede envasarse en recipientes separados o algunos componentes pueden combinarse en un recipiente cuando la reactividad cruzada y la vida útil lo permitan. Uno o más componentes de un kit pueden ser estériles y/o pueden estar contenidos en envases estériles.

Los kits pueden estar en formas de dosis unitaria, envases a granel (por ejemplo, envases multidosis) o dosis subunitarias. Por ejemplo, se pueden proporcionar kits que contengan dosis suficientes de un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz) y/o un segundo compuesto farmacéuticamente activo útil para una enfermedad detallada en la presente (por ejemplo, fibrosis) para proporcionar el tratamiento eficaz de un individuo durante un período prolongado, tal como cualquiera de una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses o más. Los kits también pueden incluir dosis unitarias múltiples de los compuestos e instrucciones de uso y pueden envasarse en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias (por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias de compuestos).

Los kits pueden incluir opcionalmente un conjunto de instrucciones, generalmente instrucciones escritas, aunque los medios de almacenamiento electrónico (por ejemplo, un disquete magnético o un disco óptico) que contienen instrucciones también son aceptables, que se relacionan con el uso de los componentes de los métodos de la presente invención. Las instrucciones incluidas con el kit generalmente incluyen información sobre los componentes y su administración a un individuo.

PROCEDIMIENTOS GENERALES

Los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse de acuerdo con los esquemas generales, como se ejemplifica en los Procedimientos generales y los Ejemplos.

Cuando se muestra un estereoisómero específico, o un estereoisómero no especificado, o una mezcla de estereoisómeros en los siguientes procedimientos generales, se entiende que se pueden realizar transformaciones químicas similares en otros estereoisómeros específicos, o un estereoisómero no especificado, o mezclas de

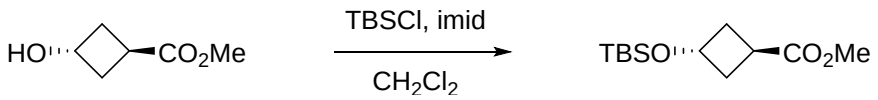
estos. Por ejemplo, también se puede realizar una reacción de hidrólisis de un éster de L-homoserinato a una L-homoserina (es decir, ácido libre) en un éster de D-homoserinato para preparar una D-homoserina, o en una mezcla de un éster de L-homoserinato y un éster de D-homoserinato para preparar una mezcla de una L-homoserina y una D-homoserina. Como otro ejemplo, las reacciones de grupos funcionales en un compuesto que contiene un grupo trans-ciclobutilo también se pueden realizar en un compuesto que contiene un grupo cis-ciclobutilo, o en una mezcla de un compuesto que contiene un grupo cis-ciclobutilo y un compuesto que contiene un grupo trans-ciclobutilo. Como otro ejemplo, las reacciones de grupos funcionales en un compuesto que contiene un grupo Y cicloalquilo también se pueden realizar en un compuesto que carece de un grupo Y (es decir, donde el enlazador es $-L_1-O-L_2-L_3-$ como se define en la Fórmula (I)), o en una mezcla de un compuesto que contiene un grupo cicloalquilo y un compuesto que carece de un grupo Y.

Algunos de los siguientes procedimientos generales usan compuestos específicos para ilustrar una reacción general (por ejemplo, desprotección de un compuesto que tiene una amina protegida con Boc a un compuesto que tiene una amina desprotegida usando ácido). La reacción general puede llevarse a cabo con otros compuestos específicos que tienen el mismo grupo funcional (por ejemplo, un compuesto diferente que tiene una amina protegida donde el grupo protector Boc puede eliminarse usando ácido de la misma manera) siempre que estos otros compuestos específicos no contengan grupos funcionales adicionales afectados por la reacción general (es decir, estos otros compuestos específicos no contienen grupos funcionales sensibles al ácido), o si se desea el efecto de la reacción general sobre esos grupos funcionales adicionales (por ejemplo, estos otros compuestos específicos tienen otro grupo que se ve afectado por el ácido, y el efecto del ácido sobre ese otro grupo es una reacción deseable).

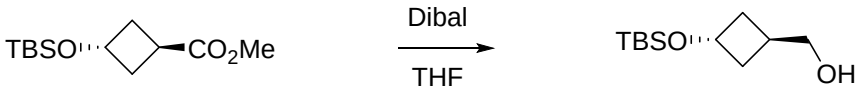
Cuando se especifican reactivos o solventes específicos para reacciones en los procedimientos generales, el experto reconocerá que se pueden sustituir otros reactivos o solventes según se desee. Por ejemplo, la acetilación se realiza en los ejemplos generales con anhídrido acético, pero también se puede usar un éster activo de ácido acético. Como otro ejemplo, cuando se usa ácido clorhídrico para eliminar un grupo Boc, se puede usar ácido trifluoroacético en su lugar. Como otro ejemplo, cuando se usa HATU como reactivo de acoplamiento, se puede usar BOP o PyBOP en su lugar.

Procedimiento general A

Procedimientos detallados para el Esquema general A y el Esquema D-1

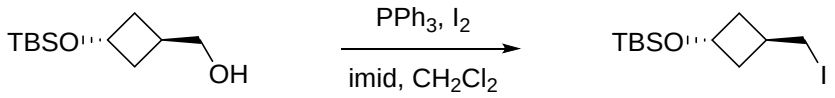


(1R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-carboxilato de metilo. A una solución de (1R,3R)-3-hidroxiciclobutan-1-carboxilato de metilo (5,0 g, 38,42 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) se le agregó imidazol (3,92 g, 57,63 mmol) luego TBSCl (6,95 g, 46,10 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla heterogénea resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con sat. $NaHCO_3$ y agua y se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó en $MgSO_4$, y se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar (1R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-carboxilato de metilo.

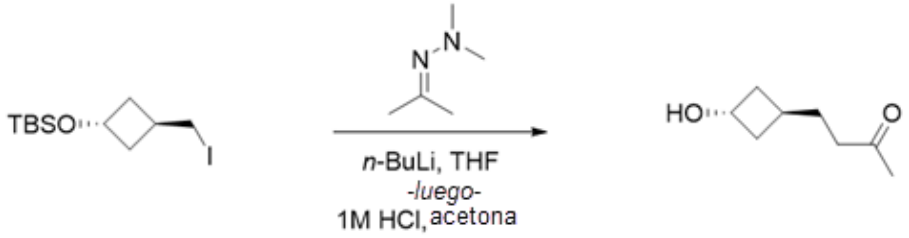


((1R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)metanol. A una solución de (1R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-carboxilato de metilo (9,19 g, 37,60 mmol) a -78 °C en THF (92 ml) se le agregó Dibal-H (1,0 M en heptano, 94 ml, 94,00 mmol) gota a gota y la solución resultante se dejó agitar durante 1 hora a -78 °C. La mezcla se calentó luego a 0 °C y luego se agregó lentamente EtOAc (100 ml) seguido

de una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (250 ml) y agua (100 ml) y luego la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 4 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar ((1R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)metanol.

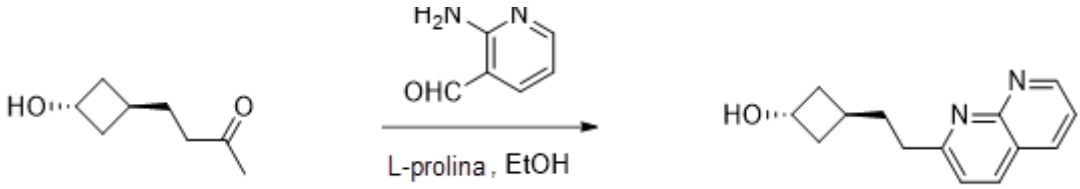


terc-butil((1R,3R)-3-(iodometil)ciclobutoxi)dimetilsilano. A una solución de PPh_3 (13,09 g, 49,91 mmol) e imidazol (4,53 g, 66,54 mmol) en CH_2Cl_2 (78 ml) a 0 °C se le agregó lentamente I_2 (12,24 g, 48,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Luego se agregó una solución de ((1R,3R)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)metanol (7,2 g, 33,27 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluyó con sat. $NaHCO_3$ y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, y se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar terc-butil((1R,3R)-3-(iodometil)ciclobutoxi)dimetilsilano.

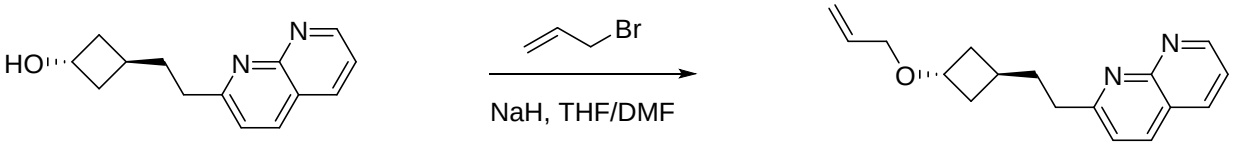


4-((1R,3S)-3-hidroxiciclobutil)butan-2-ona. A una solución de acetona dimetilhidrazona (8,33 g, 83,13 mmol) a -78 °C en THF (83 ml) se le agregó lentamente *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 32,59 ml, 81,46 mmol) provocando que se formara una

suspensión de color amarillo pálido. Una vez completada la adición, la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos adicionales, momento en el que se agregó lentamente una solución de terc-butil((1R,3R)-3-(iodometil)ciclobutoxi)dimetilsilano (10,85 g, 33,25 mmol) en THF (20 ml) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 minutos y luego se inactivó cuidadosamente con HCl 1 M acuoso (250 ml) y acetona (50 ml). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclobutil)butan-2-ona.

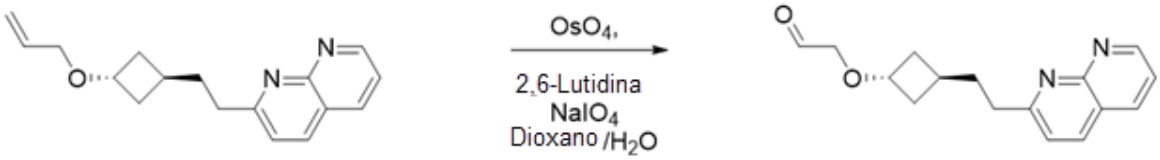


(1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutan-1-ol. Se cargó un tubo sellado que contenía 4-((1R,3S)-3-hidroxiciclobutil)butan-2-ona (2,46 g, 17,30 mmol) con L-prolina (996 mg, 8,65 mmol) y 2-aminonicotinaldehído (2,53 g, 20,76 mmol) y luego se diluyó con 200 proof EtOH (50 ml) y luego se selló y se colocó en un bloque de aluminio y se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar (1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutan-1-ol.

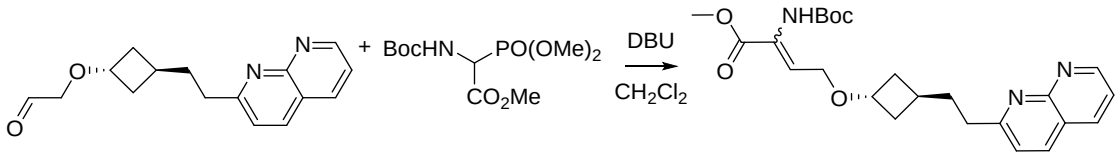


2-(2-((1R,3S)-3-(aliloxi)ciclobutil)etil)-1,8-naftiridina. A una solución de (1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutan-1-ol (3,36 g, 14,72 mmol) en 2:1

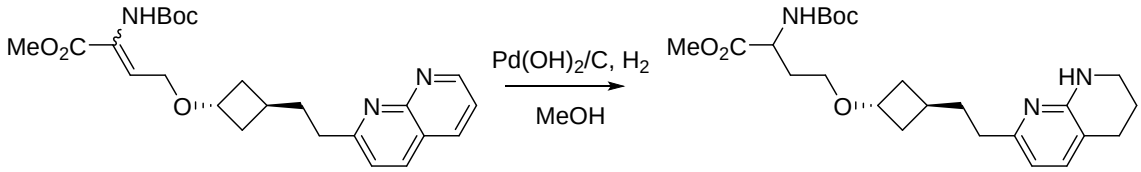
THF/DMF (34 ml) se le agregó lentamente a temperatura ambiente NaH (60 % dispersión en aceite mineral, 883 mg, 22,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, momento en el que se agregó bromuro de alilo (1,91 ml, 22,08 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó cuidadosamente con sat $NaHCO_3$ y H_2O. La mezcla resultante se extrajo con 4:1 DCM/*i*PrOH y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró en vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar 2-(2-((1R,3S)-3-(aliloxi)ciclobutil)etil)-1,8-naftiridina.



2-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)acetaldehído. A una solución de 2-(2-((1R,3S)-3-(aliloxi)ciclobutil)etil)-1,8-naftiridina (1,38 g, 5,14 mmol) en 3:1 Dioxano/H_2O (14 ml) se le agregó 2,6-lutidina (1,2 ml, 10,28 mmol), $NaIO_4$ (4,40 g, 20,56 mmol), luego OsO_4 (2,5 % en peso, en *t*-BuOH, 1,05 ml, 0,10 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con sat $NaHCO_3$ y H_2O y se agitó durante 15 minutos y después se filtró a través de un embudo fritado grueso y la torta de filtro se aclaró con 4:1 DCM/*i*PrOH. Las capas se separaron y las capas acuosas se extrajeron con 4:1 DCM/*i*PrOH y los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)acetaldehído.



4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)but-2-enoato de metilo. A una solución de 2-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)acetaldehído en CH_2Cl_2 (14 ml) y a esto se le agregó 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (2,29 g, 7,71 mmol) luego DBU (1,16 ml, 7,71 mmol) y la mezcla resultante se permitió agitar a temperatura ambiente durante 30 minutes y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar 4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)but-2-enoato.



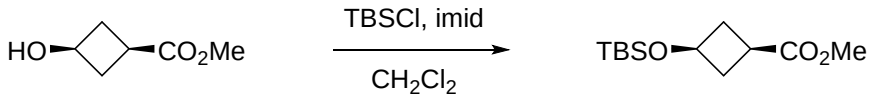
N-(terc-butoxicarbonil)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo. Un matraz que contiene 4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)but-2-enoato de metilo (2,27 g, 5,14 mmol) se cargó con $Pd(OH)_2/C$ (20 % en peso en carbono, 454 mg) y luego se diluyó con MeOH (23 ml). El matraz luego se evacuó y se volvió a llenar con H_2 en 3 ciclos y luego se agitó en una atmósfera de H_2 durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar N-(terc-butoxicarbonil)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo.

Después de la síntesis del material racémico como se muestra en la etapa anterior, se puede realizar una separación quiral para producir dos enantiómeros individuales usando SFC quiral con el siguiente método: Chiralpak AY-H, 250*25mm i.d. 10u ; Fase móvil: A para CO_2 y B para EtOH (0,1 % NH3H2O); Gradiente: B%=45 % ; Velocidad

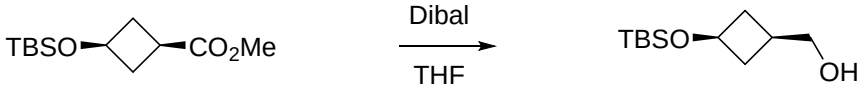
de flujo:80 g/min ; Longitud de onda: 220 nm ; Temperatura de la columna: 40 ℃ ; Contrapresión del sistema: 100 bar.

Procedimiento general B

Procedimientos detallados para el Esquema general B y el Esquema E-1

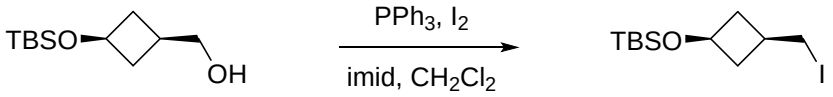


(1S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-carboxilato de metilo. A una solución de (1S,3S)-3-hidroxiciclobutan-1-carboxilato de metilo (5,0 g, 38,16 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se le agregó imidazol (3,92 g, 57,63 mmol) luego TBSCl (6,95 g, 49,61 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla heterogénea resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con sat. $NaHCO_3$ (50 ml) y agua (50 ml) y se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó en $MgSO_4$, y se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar (1S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-carboxiilato de metilo.

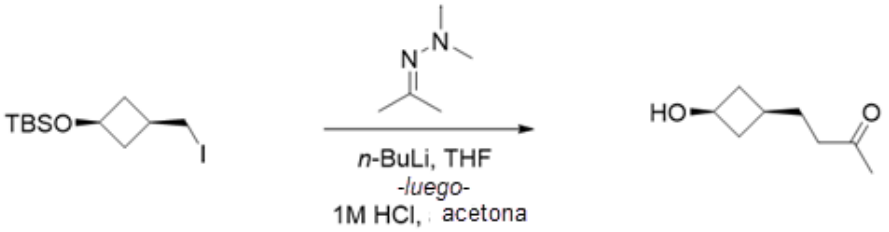


((1S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)metanol. A una solución de (1S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutan-1-carboxilato de metilo (9,20 g, 37,76 mmol) a -78 °C en THF (92 ml) se agregó Dibal-H (1,0 M en heptano, 113 ml, 113,00 mmol) gota a gota y la solución resultante se dejó agitar durante 1 hora a -78 °C. La mezcla se calentó luego a 0 °C y luego a esto se le agregó lentamente EtOAc

(100 ml) seguido de una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (250 ml) y agua (100 ml) y luego la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 4 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar ((1S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)metanol.

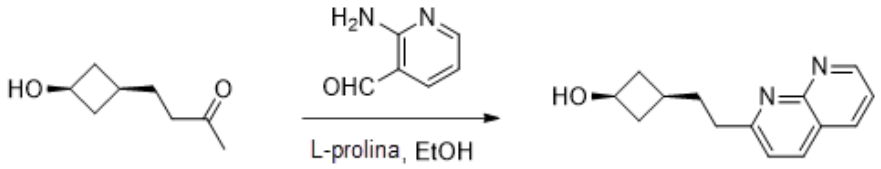


terc-butil((1S,3S)-3-(iodometil)ciclobutoxi)dimetilsilano. A una solución de PPH_3 (12,80 g, 48,79 mmol) e imidazol (4,43 g, 65,05 mmol) en CH_2Cl_2 (72 ml) a 0 °C se le agregó lentamente I_2 (11,97 g, 47,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Luego se agregó una solución de ((1S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutil)metanol (7,04 g, 32,53 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluyó con sat. $NaHCO_3$ y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H_2O, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar terc-butil((1S,3S)-3-(iodometil)ciclobutoxi)dimetilsilano.

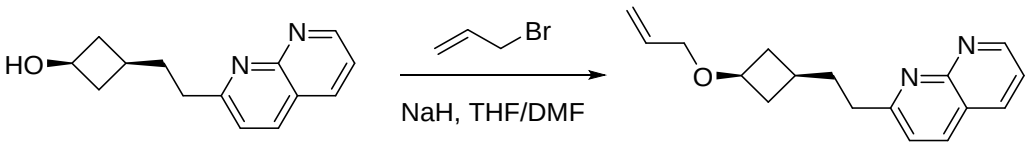


4-((1S,3R)-3-hidroxiciclobutil)butan-2-ona. A una solución de acetona dimetilhidrazona (8,15 g, 81,39 mmol) a -78 °C en THF (82 ml) se le agregó lentamente

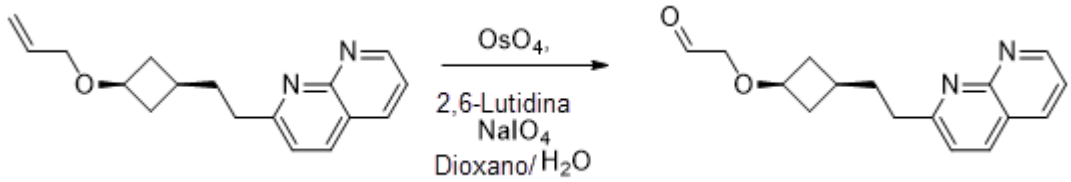
n-BuLi (2,5 M en hexanos, 31,25 ml, 78,13 mmol) provocando que se formara una suspensión de color amarillo pálido. Una vez completada la adición, la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos adicionales, momento en el que se agregó lentamente una solución de terc-butil((1S,3S)-3-(iodometil)ciclobutoxi)dimetilsilano (10,62 g, 32,55 mmol) en THF (20 ml) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 minutos y luego se inactivó cuidadosamente con HCl 1 M acuoso (250 ml) y acetona (50 ml). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar 4-((1S,3R)-3-hidroxiciclobutil)butan-2-ona.



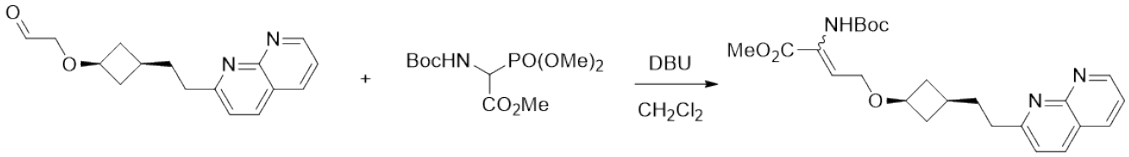
(1R,3S)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutan-1-ol. Se cargó un tubo sellado que contenía 4-((1S,3R)-3-hidroxiciclobutil)butan-2-ona (2,72 g, 19,18 mmol) con L-prolina (1,10 mg, 9,59 mmol) y 2-aminonicotinaldehído (3,51 g, 28,77 mmol) y luego se diluyó con 200 proof EtOH (50 ml) y luego se selló y se colocó en un bloque de aluminio y se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar (1R,3S)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutan-1-ol.



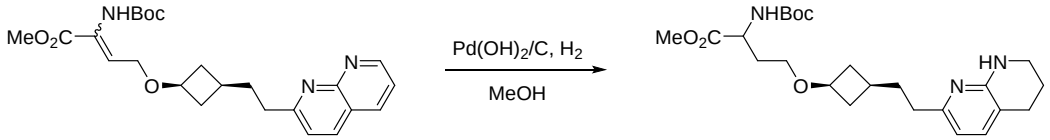
2-(2-((1S,3R)-3-(aliloxi)ciclobutil)etil)-1,8-naftiridina. A una solución de (1R,3S)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutan-1-ol (3,72 g, 16,30 mmol) en 2:1 THF/DMF (37 ml) se le agregó lentamente a temperatura ambiente NaH (60 % dispersión en aceite mineral, 847 mg, 21,18 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, momento en el que se agregó bromuro de alilo (1,83 ml, 21,18 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó cuidadosamente con sat $NaHCO_3$ y H_2O. La mezcla resultante se extrajo con 4:1 DCM/*i*PrOH y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró en vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar 2-(2-((1S,3R)-3-(aliloxi)ciclobutil)etil)-1,8-naftiridina.



2-((1R,3S)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)acetaldehído. A una solución de 2-(2-((1S,3R)-3-(aliloxi)ciclobutil)etil)-1,8-naftiridina (946 mg, 3,53 mmol) en 3:1 Dioxano/H_2O (10 ml) se le agregó 2,6-lutidina (0,82 ml, 7,05 mmol), $NaIO_4$ (3,02 g, 14,10 mmol), luego OsO_4 (2,5 % en peso, en *t*-BuOH, 0,88 ml, 0,07 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con sat $NaHCO_3$ y H_2O y se agitó durante 15 minutos y después se filtró a través de un embudo fritado grueso y la torta de filtro se aclaró con 4:1 DCM/*i*PrOH. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 4:1 DCM/*i*PrOH y los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2-((1R,3S)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)acetaldehído.



4-((1R,3S)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)but-2-enoato de metilo. A una solución de 2-((1R,3S)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)acetaldehído (953 mg, 3,53 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y a esto se le agregó 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (1,57 g, 5,29 mmol) luego DBU (0,64 ml, 4,23 mmol) y la mezcla resultante se permitió agitar a temperatura ambiente durante 30 minutes y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar 4-((1R,3S)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)but-2-enoato de metilo.



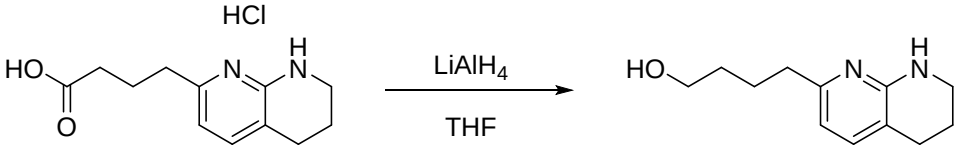
N-(terc-butoxicarbonil)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo. Un matraz que contiene 4-((1R,3S)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)but-2-enoato de metilo (846 mg, 1,92 mmol) se cargó con $Pd(OH)_2/C$ (20 % en peso en carbono, 169 mg) y luego se diluyó con MeOH (9 ml). El matraz luego se evacuó y se volvió a llenar con H_2 en 3 ciclos y luego se agitó en una atmósfera de H_2 durante la noche. La mezcla de reacción luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar N-(terc-butoxicarbonil)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo.

Después de la síntesis del material racémico como se muestra en la etapa anterior, se puede realizar una separación quiral para producir dos enantiómeros individuales

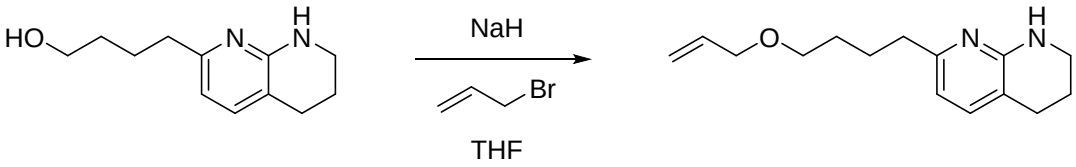
usando SFC quiral con el siguiente método: Chiralpak AY-H 250*30mm i.d. 5u; fase móvil: A para CO2 y B para EtOH (0,1 % NH_3H_2O); gradiente: B% = 50 %; velocidad de flujo: 80 g/min; longitud de onda: 220 nm; temperatura de la columna: 40 ℃; Contrapresión del sistema: 100 bar.

<u>Procedimiento general C</u>

Procedimientos detallados para el Esquema general C y el Esquema F-1

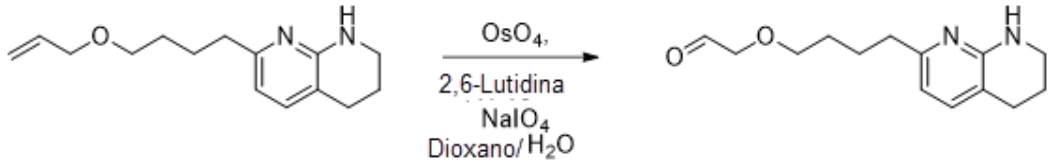


4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-ol. A una suspensión de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)clorhidrato de ácido butanoic (1,23 g, 4,79 mmol, 1,0 equiv)) en THF se le agregó $LiAlH_4$ (1,0M en THF, 10,6 ml, 10,6 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla luego se enfrió en un baño de hielo y a esto se le agregó lentamente H_2O (400 µl), luego 1,0 M NaOH (400 µl) acuoso, luego H_2O (400 µl) de nuevo y se agitó durante 15 minutos y luego se agregó un gran exceso de $MgSO_4$ y se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla orgánica resultante se filtró y luego se concentró al vacío para proporcionar 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-ol.

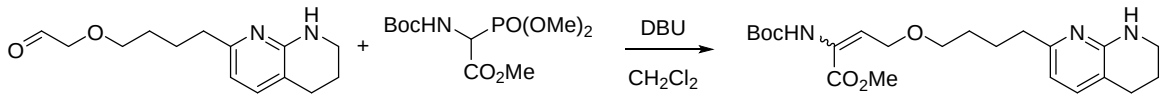


7-(4-(aliloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina. A una suspensión con agitación de NaH (60 % en peso de dispersión en aceite mineral, 238 mg, 5,96 mmol) en THF (8,2 ml) a 0 ºC, se le agregó a una solución de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-ol (820 mg, 3,98 mmol) en THF (4,1 ml) gota a gota. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 30 minutos, momento en el que se agregó bromuro de alilo (400 µl, 4,62 mmol) gota a gota. La suspensión se agitó durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente y después se diluyó cuidadosamente con H_2O y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 7-(4-(aliloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina.

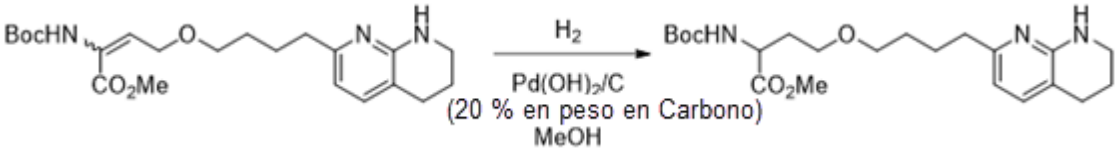


2-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)acetaldehído. A una solución de 7-(4-(aliloxi)butil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (582 mg, 2,36 mmol) en 3:1 THF/H_2O (6 ml) a temperatura ambiente se le agregó $NaIO_4$ (2,02 g, 9,44 mmol) seguido de OsO_4 (2,5 % en peso en t-BuOH, 480 µl, 0,05 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se diluyó con 1:1 sat. ac. $NaHCO_3$/sat. ac $Na_2S_2O_3$ y EtOAc y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla bifásica se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite y luego se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)acetaldehído que se usó sin purificación adicional.



2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)but-2-enoato de metilo. A una solución de 2-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)acetaldehído (586 mg, 2,36 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) a temperatura

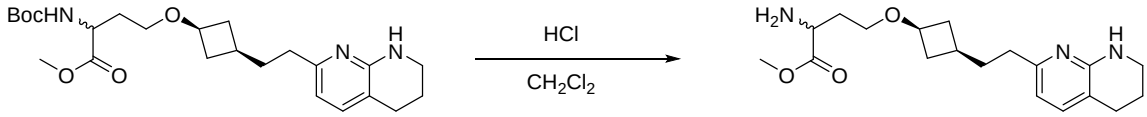
ambiente se le agregó 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (860 mg, 2,60 mmol) seguido de DBU (391 µl, 2,60 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con sat. ac. NH_4Cl y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)but-2-enoateo de metilo.



N-(terc-butoxicarbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserinato de metilo. Un matraz que contiene 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi)but-2-enoato de metilo (497 mg, 1,10 mmol) y 20 % en peso $Pd(OH)_2$ en carbono (100 mg) se diluyó con MeOH (5 ml) y después se evacuó y se rellenó con H_2 durante 3 ciclos y después se agitó en una atmósfera de H_2 durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite y luego se concentró al vacío para dar N-(terc-butoxicarbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserinato de metilo (352 mg) que se usó sin purificación adicional.

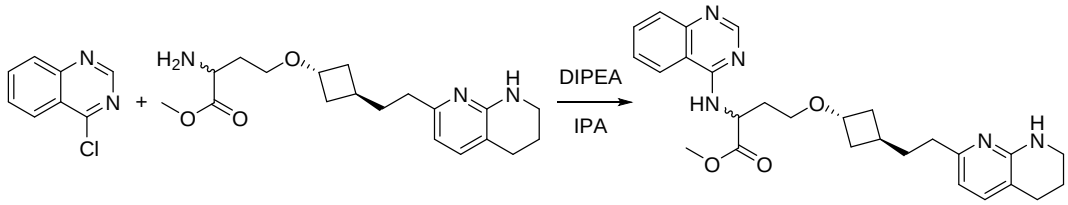
Después de la síntesis del material racémico como se muestra en la etapa anterior, se puede realizar una separación quiral para producir dos enantiómeros individuales usando SFC quiral con el siguiente método: Chiralpak AY-H 250*30mm i.d. 5u; fase móvil: A para CO_2 y B para IPA (0,1%NH3H2O); gradiente: B% = 40 %; velocidad de flujo: 70 g/min; longitud de onda: 220 nm; temperatura de la columna: 40 ℃; contrapresión del sistema: 100 bar.

<u>Procedimiento general D</u>



O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo. A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo (2,26 g, 5,05 mmol) en DCM (13 ml) se le agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol). La reacción se dejó agitar a ta durante la noche. La LCMS luego mostró el consumo del material de inicio. La reacción se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

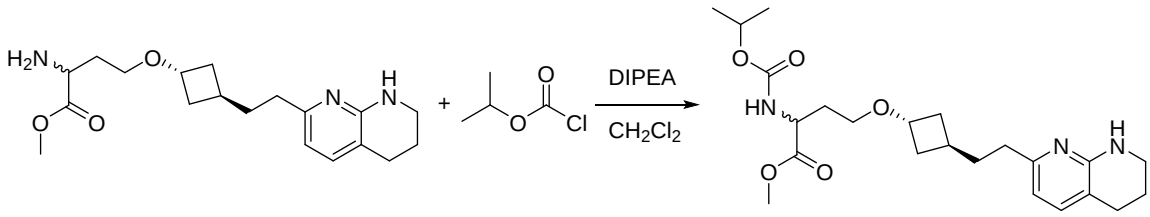
<u>Procedimiento general E</u>



N-(quinazolin-4-il)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo. A una solución de O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo (14 mg, 0,040 mmol) en IPA (2 ml) se le agregó 4-cloroquinazolina (9,9 mg, 0,060 mmol) y DIPEA (0,035 ml, 0,20 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa.

El Procedimiento general E se puede usar en la etapa de acoplamiento del compuesto 14A, o compuestos similares, con el compuesto 15A en el Esquema general A, Esquema general B, Esquema general C, Esquema general D-2, Esquema general E-2, Esquema general F-2, Esquema general G-2, o Esquema general H.

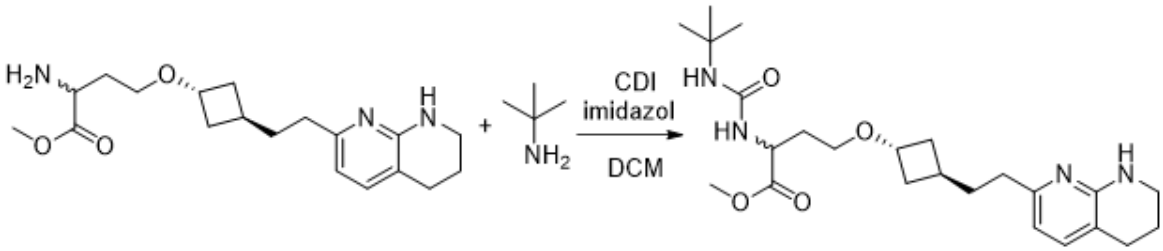
<u>Procedimiento general F</u>



N-(isopropoxicarbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo. O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo (54 mg, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) se agregó DIPEA (60 mg, 0,47 mmol), se agregó carbonocloridato de isopropilo (23 mg, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional.

El Procedimiento general F se puede usar en la etapa de acoplamiento del compuesto 14A, o compuestos similares, con el compuesto 16A en el Esquema general A, Esquema general B, Esquema general C, Esquema general D-2, Esquema general E-2, Esquema general F-2, Esquema general G-2, o Esquema general H.

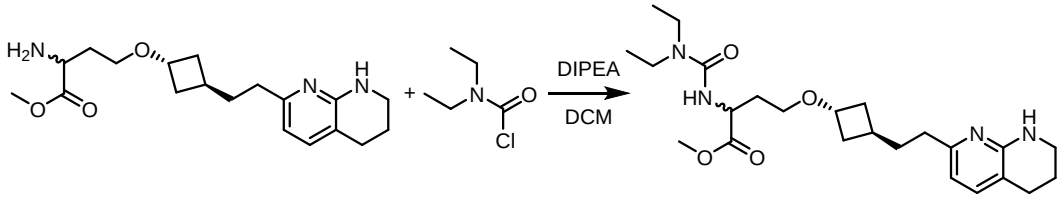
<u>Procedimiento general G</u>



N-(terc-butilcarbamoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo. A una solución de O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo (71 mg, 0,20 mmol) en DCM (2,4 ml) se le agregó imidazol (15 mg, 0,22 mmol) y CDI (36 mg, 0,22 mmol). Esta mezcla se dejó agitar a ta durante 30 minutos antes de agergar terc-butilamina (22 mg, 0,31 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 horas. La LCMS indicó que quedaba

O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo, se agregaron imidazol (15 mg, 0,22 mmol), CDI (36 mg, 0,22 mmol), y terc-butilamina (22 mg, 0,31 mmol). Después de 5 horas, la reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar N-(terc-butilcarbamoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo.

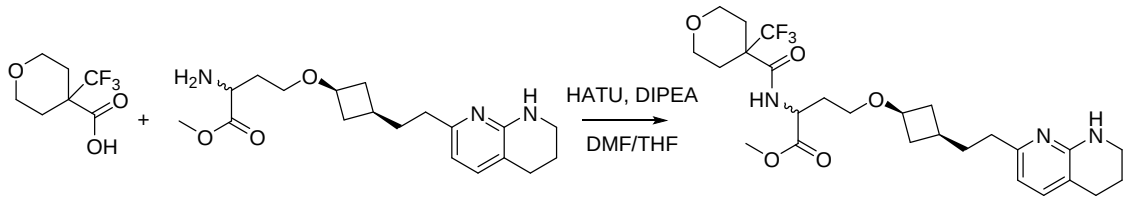
Procedimiento general H



N-(dietilcarbamoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo A una mezcla de O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo (57 mg, 0,16 mmol) en DCM (2,4 ml) a ta se le agregó DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmol), luego cloruro de dietilcarbamoil (0,10 ml, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo en bruto resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para dar N-(dietilcarbamoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo.

El Procedimiento general H se puede usar en la etapa de acoplamiento del compuesto 14A, o compuestos similares, con el compuesto 16A en el Esquema general A, Esquema general B, Esquema general C, Esquema general D-2, Esquema general E-2, Esquema general F-2, Esquema general G-2, o Esquema general H.

Procedimiento general I

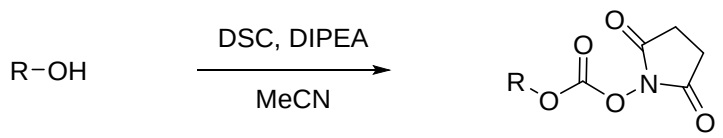


O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)homoserinato de metilo. A una solución de O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo (1,62 g, 4,68 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó DIPEA (5,7 ml, 32 mmol), HATU (2,0 g, 5,1 mmol), y ácido 4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (1,0 g, 5,1 mmol). La reacción se dejó agitar a ta durante 18 horas. La LCMS mostró masa de producto y la reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y solución sat. acuosa de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para producir O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)homoserinato de metilo.

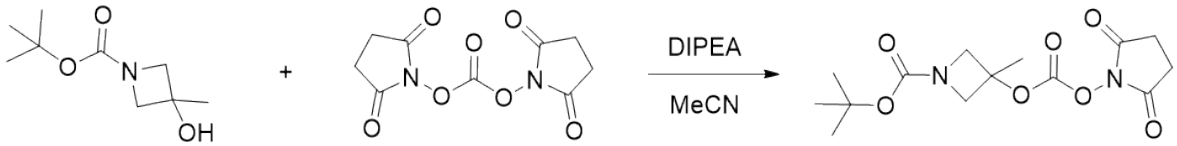
El Procedimiento general I se puede usar en la etapa de acoplamiento del compuesto 14A, o compuestos similares, con el compuesto 16A en el Esquema general A, Esquema general B, Esquema general C, Esquema general D-2, Esquema general E-2, Esquema general F-2, Esquema general G-2, o Esquema general H.

Procedimiento general J

La siguiente transformación:



en donde R es R^{2f} como se define para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente, puede realizarse como se ejemplifica a continuación.

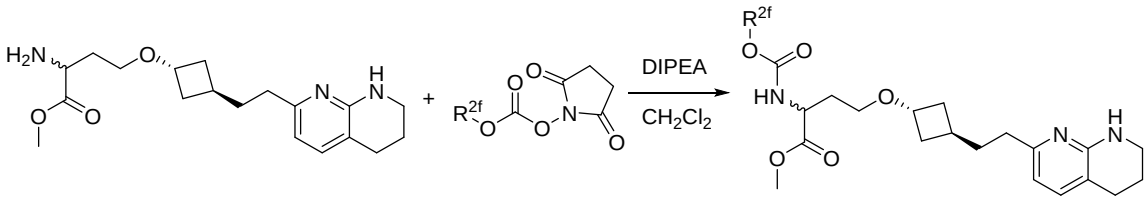


terc-butil 3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)-3-metilazetidin-1-carboxilato. A una mezcla de terc-butil 3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxilato (1,1 g, 5,8 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,02 ml, 11,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le agregó carbonato de disuccinimidil (3,0 g, 11,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para lograr terc-butil 3-((((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)carbonil)oxi)-3-metilazetidin-1-carboxilato.

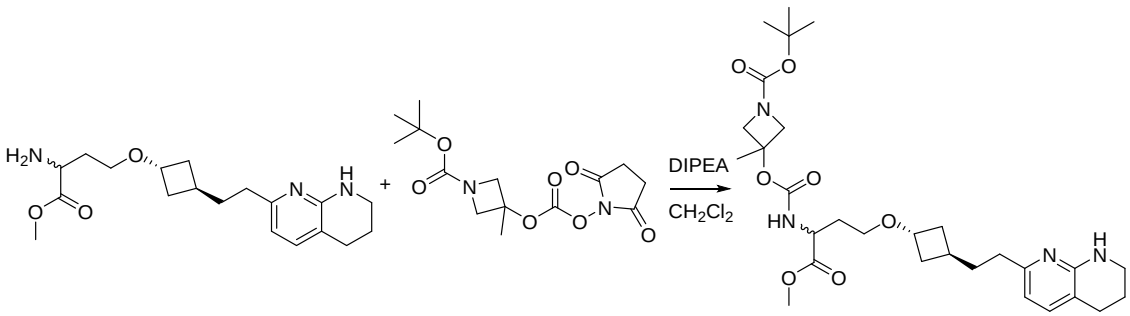
El Procedimiento general J se puede usar para preparar el reactivo apropiado para su uso en el Procedimiento general K

<u>Procedimiento general K</u>

La siguiente transformación:



en donde R^{2f} es como se define para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente, puede realizarse como se ejemplifica a continuación.

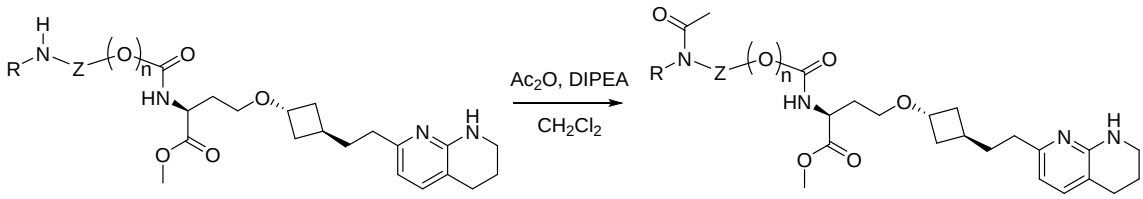


terc-butil 3-(((1-metoxi-1-oxo-4-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butan-2-il)carbamoil)oxi)-3-metilazetidin-1-carboxilato. A una solución de O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato dihidrocloruro de metilo (220,0 mg, 0,63 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,5 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se le agregó terc-butil 3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)-3-metilazetidin-1-carboxilato (249,5 mg, 0,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para obtener terc-butil 3-(((1-metoxi-1-oxo-4-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butan-2-il)carbamoil)oxi)-3-metilazetidin-1-carboxilato.

El Procedimiento general K se puede usar en la etapa de acoplamiento del compuesto 14A, o compuestos similares, con el compuesto 16A en el Esquema general A, Esquema general B, Esquema general C, Esquema general D-2, Esquema general E-2, Esquema general F-2, Esquema general G-2, y Esquema general H.

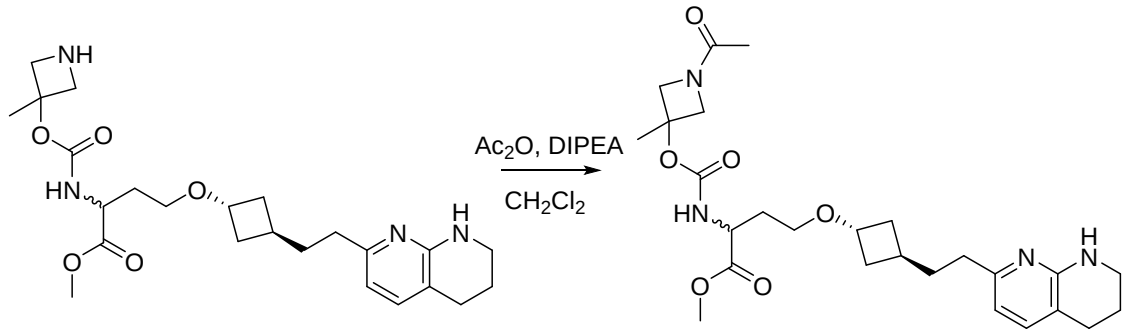
<u>Procedimiento general L</u>

La siguiente transformación:



en donde Z se refiere a la porción de la molécula que une la porción $–(O)_nC(O)N(H)CH(COOCH_3)L^1$- de la molécula con el resto de la porción R^2, en donde n es 0 o 1, L^1 y R^2 son como se definen para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente, se puede realizar como se ejemplifica a continuación. En algunas variaciones, Z es una porción alquileno y R es hidrógeno. En algunas

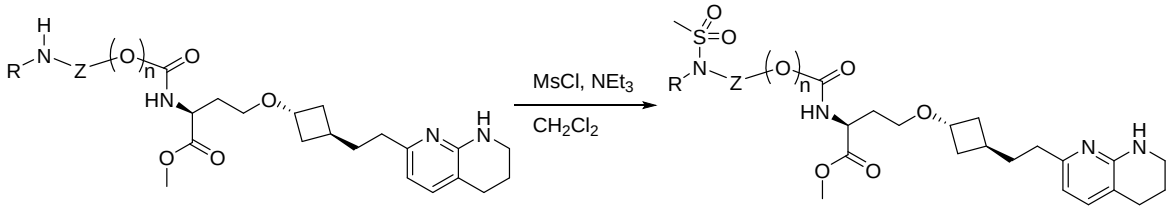
variaciones, Z se toma junto con el grupo "NR" adyacente para formar un anillo heterocíclico.



N-(((1-acetil-3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo. A una solución de N-(((3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo bis(2,2,2-trifluoroacetato) (35,0 mg, 0,05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (52,9 µl, 0,304 mmol) en diclorometano (2,0 mL) a 0 °C se le agregó anhídrido acético (8,6 µl, 0,091 mmol). La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó sin purificación adicional.

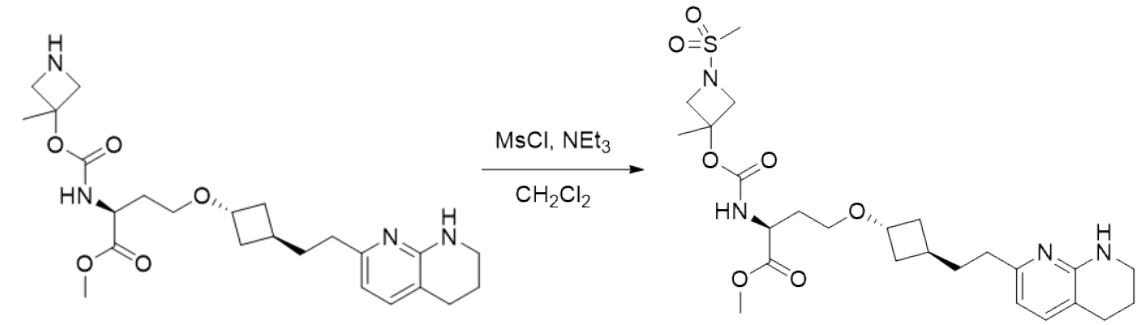
<u>Procedimiento general M</u>

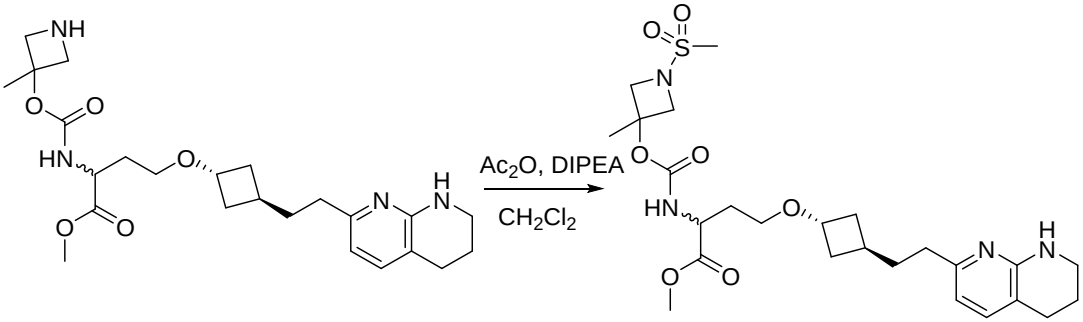
La siguiente transformación:



en donde Z se refiere a la porción de la molécula que une la porción $–(O)_nC(O)N(H)CH(COOCH_3)L^1$- de la molécula con el resto de la porción R^2, en donde n es 0 o 1, L^1 y R^2 son como se definen para la fórmula (I), o cualquier variación aplicable detallada en la presente, se puede realizar como se ejemplifica a continuación. En algunas variaciones, Z es una porción alquileno y R es hidrógeno. En algunas

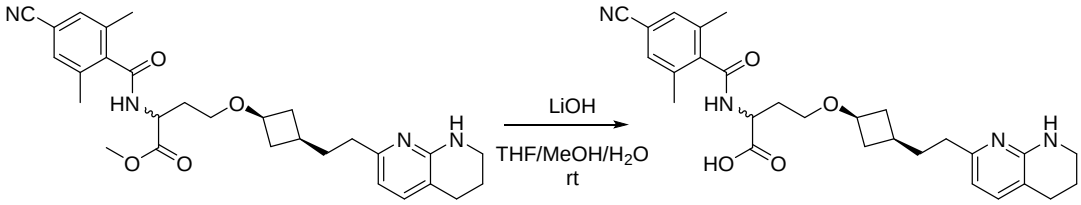
variaciones, Z se toma junto con el grupo "NR" adyacente para formar un anillo heterocíclico.





N-(((3-metil-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo. A una solución de N-(((3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo bis(2,2,2-trifluoroacetato) (28,0 mg, 0,04 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (42,4 µl, 0,24 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a 0 °C se le agregó cloruro de metansulfonilo (5,6 µl, 0,073 mmol). La mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó sin purificación adicional.

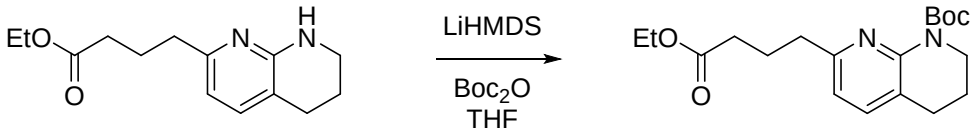
Procedimiento general N



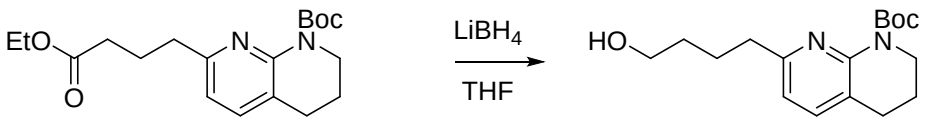
N-(4-ciano-2,6-dimetilbenzoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. A una solución de N-(4-ciano-2,6-dimetilbenzoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo (427 mg, 0,846 mmol) en THF/MeOH/H2O 3:1:1 se le agregó LiOH (81,0 mg, 3,38 mmol). La reacción se dejó agitar a ta durante 4 horas. La LCMS mostró conversión en producto, y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para producir N-(4-ciano-2,6-dimetilbenzoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina como una sal de TFA.

<u>Procedimiento general O</u>

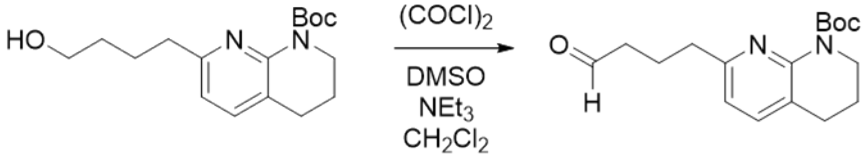
Síntesis de terc-butil 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato



terc-butil 7-(4-etoxi-4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato. A una solución de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanoato de etilo (5,25 g, 21,1 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (5,89 ml, 25,4 mmol) en THF (70 ml) se le agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (25,4 ml, 25,4 mmol) a 0°C. Después de 2 horas, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se inactivó con sat. NH_4Cl (50 ml). Después de 30 min de agitación, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para obtener terc-butil 7-(4-etoxi-4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato.



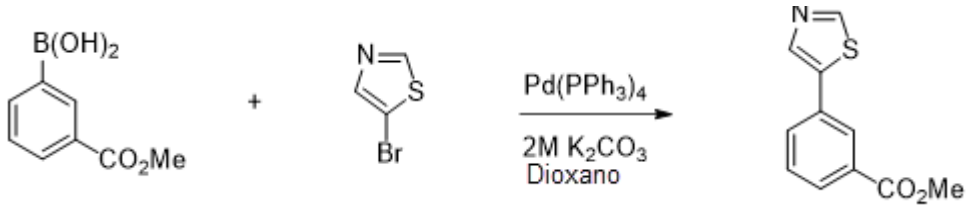
terc-butil 7-(4-hidroxibutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato. A una solución de terc-butil 7-(4-etoxi-4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato (6,81 g, 19,5 mmol) en THF (50 ml) se le agregó $LiBH_4$ (1,0 M en THF, 19,5 ml, 19,5 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante la noche y luego se inactivó con sat. NH_4Cl y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para obtener terc-butil 7-(4-hidroxibutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato.



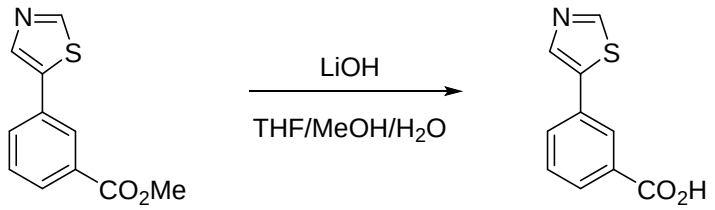
terc-butil 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato. Se enfrió una solución de cloruro de oxalilo (2,57 ml, 29,3 mmol) en CH_2Cl_2 (69 ml) hasta -78 °C durante 5 minutos, momento en el cual se agregó dimetilsulfóxido (4,2 ml, 58,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se le agregó una solución de terc-butil 7-(4-hidroxibutil)-3,4-dihidro-2H-1,8-naftiridin-1-carboxilato (6,9 g, 22,6 mmol) en CH_2Cl_2 (10,5 ml) y se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego se agregó trietilamina (10,5 ml, 75,1 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2. Se recolectó la capa orgánica y se la secó en sulfato de sodio. Se concentró la capa orgánica para obtener terc-butil 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato, que se utilizó sin purificación adicional.

<u>Procedimiento general P</u>

Síntesis de ácido 3-(tiazol-5-il)benzoico



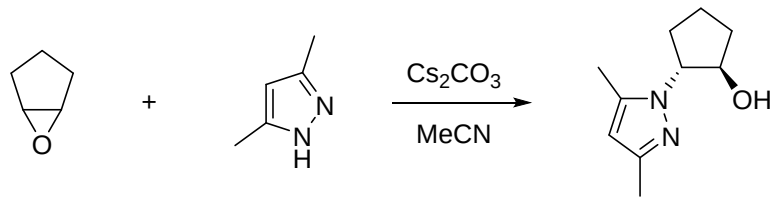
3-(tiazol-5-il)benzoato de metilo. Se cargó un vial de microondas con ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (513 mg, 2,85 mmol), 5-bromotiazol (513 mg, 3,13 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (132 mg, 0,11 mmol) y luego se diluyó con dioxano (5 ml) y 2M ac. K_2CO_3 (4,25 ml). La mezcla se desgasificó por burbujeo de N_2 a través de la solución mientras se agitaba vigorosamente a ta y luego se selló y se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc y H_2O. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar 3-(tiazol-5-il)benzoato de metilo.



ácido 3-(tiazol-5-il)benzoico. A una mezcla de 3-(tiazol-5-il)benzoato de metilo (600 mg, 2,74 mmol) en 4:1:1 THF/MeOH/H_2O (6 ml) se le agregó LiOH (98 mg, 4,10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 3 horas. La mezcla se concentró parcialmente al vacío para eliminar los compuestos orgánicos volátiles y luego se acidificó con 1M HCl a pH = 1 causando que se forme un precipitado. La suspensión se filtró y el sólido que se recogió se lavó con H_2O y se secó a alto vacío para dar ácido 3-(tiazol-5-il)benzoico.

<u>Procedimiento general Q</u>

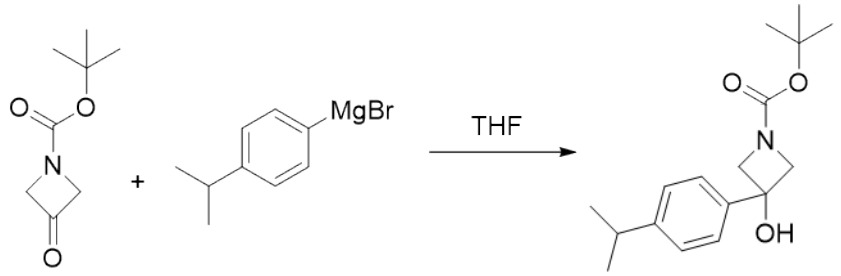
Síntesis de trans-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentan-1-ol racémico



trans-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentan-1-ol (racémico). A una solución de óxido de ciclopenteno (2,03 g, 24,1 mmol) en MeCN (10 ml) se le agregó 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (2,78 g, 28,96 mmol) luego Cs_2CO_3 (9,43 g, 28,96 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar *trans*-2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)ciclopentan-1-ol (racémico).

<u>Procedimiento general R</u>

Preparación de terc-butil 3-hidroxi-3-(4-isopropilfenil)azetidin-1-carboxilato



terc-butil 3-hidroxi-3-(4-isopropilfenil)azetidin-1-carboxilato. A una solución de terc-butil 3-oxoazetidino-1-carboxilato (793 mg, 4,63 mmol) en THF (4 ml) a -78 °C se le agregó (4-isopropilfenil)magnesio bromuro (0,5 M en THF, 5 ml, 5,0 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C. La mezcla se diluyó con sat. ac. NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar terc-butil 3-hidroxi-3-(4-isopropilfenil)azetidin-1-carboxilato.

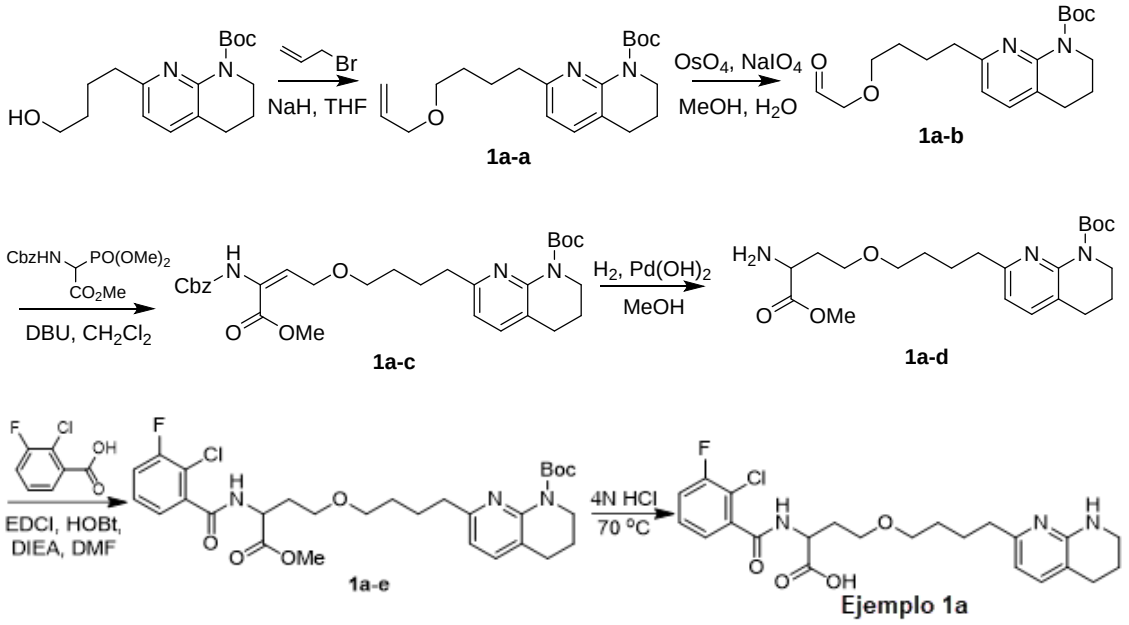
EJEMPLOS SINTÉTICOS

Las reacciones químicas en los ejemplos sintéticos descritos pueden adaptarse fácilmente para preparar varios otros compuestos de la invención, y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención están dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención puede realizarse con éxito mediante modificaciones evidentes para las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, al proteger de manera adecuada los grupos que interfieren, al utilizar otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, o al hacer modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que se pueden aplicar otras reacciones descritas en la presente o conocidas en la técnica para preparar otros compuestos de la invención. En los siguientes Ejemplos, ciertos compuestos se indican como racémicos, como isómeros separados o con estereoquímica absoluta no asignada en algunos estereocentros, y similares. Para algunos compuestos, se realizó una separación adicional de isómeros y/o asignación de estereoquímica absoluta. La estereoquímica asignada de tales compuestos se muestra en las estructuras como se representa en la **FIG. 1**, **Tabla 2**.

Ejemplo 1, compuesto 1

Dos síntesis de N-(2-cloro-3-fluorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina

Ejemplo 1a



Compuesto 1a-a: a una solución de terc-butil 7-(4-hidroxibutil)-3,4-dihidro-2H-1,8-naftiridin-1-carboxilato (11 g, 35,90 mmol) en DMF (150 ml) se le agregó NaH (2,15 g, 53,85 mmol, 60 % suspensión en aceite mineral) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C, luego se agregó 3-bromoprop-1-eno (5,21 g, 43,08 mmol, 1,2 *eq*) a la mezcla a 0°C. La mezcla se agitó durante 10 horas a 20 °C. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 3/1, R_f=0,1) indicó que el terc-butil 7-(4-hidroxibutil)-3,4-dihidro-2H-1,8-naftiridin-1-carboxilato (11 g, 35,90 mmol) se consumió completamente. La LCMS indicó que se detectó el $M+H^+$ deseado. La mezcla se inactivó con una solución de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó con salmuera y NH_4Cl, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 50/1 a 5:1) para dar el compuesto 1a-a (6 g, 16,64 mmol, 46,36 % rendimiento) como un aceite incoloro. La LCMS (ESI+): m/z = 347,3$(M+H)^+$, TA = 0,943 min.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,29 (s, 1 H) 6,82 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H) 5,92 (td, *J*=11,19, 5,18 Hz, 1 H) 5,11 - 5,32 (m, 2 H) 3,96 (br d, *J*=5,51 Hz, 2 H) 3,75 (t, *J*=5,95

Hz, 2 H) 3,47 (t, *J*=6,50 Hz, 2 H) 2,70 - 2,77 (m, 4 H) 1,89 - 1,95 (m, 2 H) 1,81 (br t, *J*=7,83 Hz, 2 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 1,52 (s, 9 H).

Compuesto 1a-b: A una solución del compuesto 1a-a (3 g, 8,66 mmol) en MeOH (25 ml) y H_2O (25 ml) a 20 °C se le agregó $NaIO_4$ (4,63 g, 21,65 mmol, 1,2 ml) y OsO_4 (44,03 mg, 173,18 umol, 8,99 ul). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 10 horas. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo=1/1, R_f =0,6) indicó que el compuesto 1a-a se consumió completamente y se detectó una nueva mancha. La mezcla se inactivó con una solución de Na_2SO_3 (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). La capa orgánica se secó con salmuera y Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 1a-b (2,7 g, 7,75 mmol, 89,5 % rendimiento) como un aceite amarillo. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9,73 (s, 1 H) 7,29 (br d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 6,80 - 6,83 (m, 1 H) 3,74 (br d, *J*=5,95 Hz, 2 H) 3,57 (br t, *J*=6,39 Hz, 2 H) 3,44 - 3,49 (m, 2 H) 2,72 (br t, *J*=6,28 Hz, 4 H) 1,90 - 1,94 (m, 2 H) 1,70 - 1,84 (m, 4 H) 1,52 (s, 9 H)

Compuesto 1a-c: A una solución del compuesto 1a-b (2,7 g, 7,75 mmol) en DCM (30 ml) se le agregó 2-(benziloxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato de metilo (2,82 g, 8,52 mmol) seguido de DBU (1,30 g, 8,52 mmol, 1,28 ml). La suspensión resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo=1/1, R_f =0,26) indicó que el compuesto 1a-b se consumió completamente y se detectó una nueva mancha importante. La mezcla se inactivó con una solución de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La capa orgánica se secó con salmuera y Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1:1). Se obtuvo el compuesto de producto 1a-c (3 g, 5,42 mmol, 94,40 % rendimiento) como un aceite marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,32 - 7,39 (m, 5 H) 6,80 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H) 6,68 (br s, 1 H) 6,57 (t, *J*=5,62 Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 4,15 (d, *J*=5,51 Hz, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,74 (d, *J*=5,95 Hz, 2 H) 3,47 (t, *J*=6,50 Hz, 2 H) 2,70 - 2,75 (m, 4 H) 1,92 (quin, *J*=6,34 Hz, 2 H) 1,76 - 1,84 (m, 2 H) 1,63 - 1,68 (m, 2 H) 1,52 (s, 10 H).

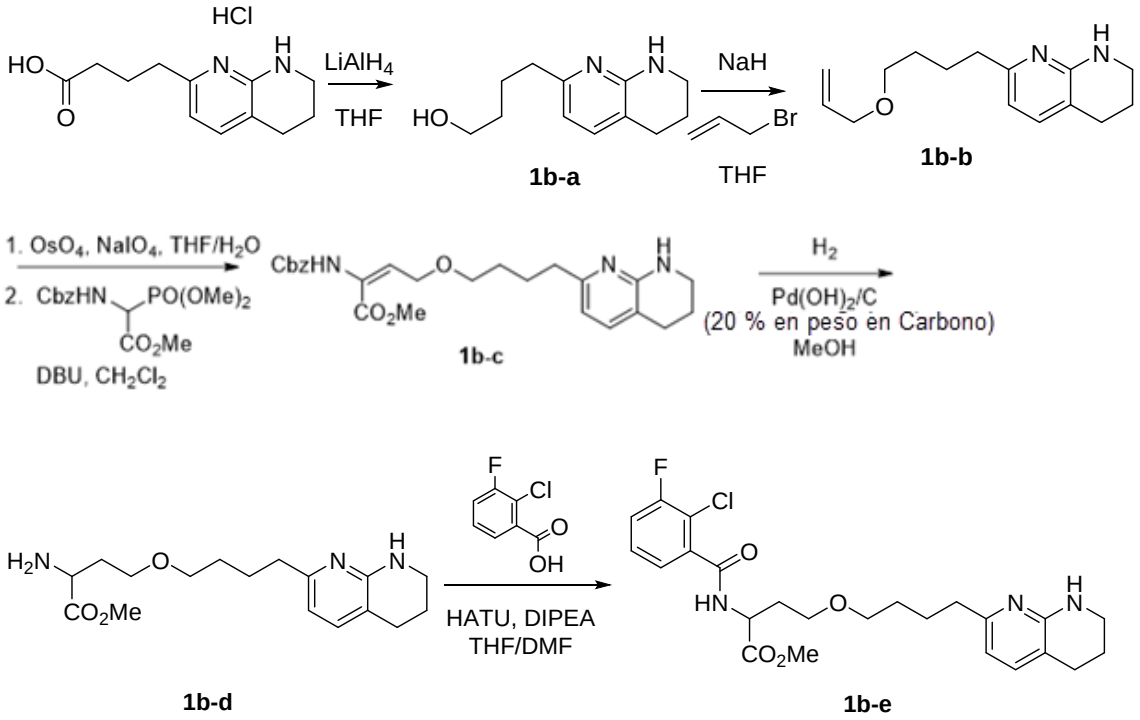
Compuesto 1a-d: Al MeOH disolvente (30 ml) se le agregó $Pd(OH)_2/C$ (507,31 mg, 722,48 umol, 20 % pureza) y se desgasificó en vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó en H_2 (50 psi) a 50 °C durante 4 horas. Luego se agregó el compuesto 1a-c (2 g, 3,61 mmol) a la mezcla. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 durante 3 veces. La mezcla se agitó en H_2 (50 psi) a 50 °C durante 4 horas. La LCMS indicó que se detectó la MS deseada. La mezcla se filtró y se concentró en presión reducida. El compuesto de producto 1a-d (1,4 g, en bruto) se obtuvo como un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI+): m/z = 422,3 $(M+H)^+$; TA= 0,752 min.

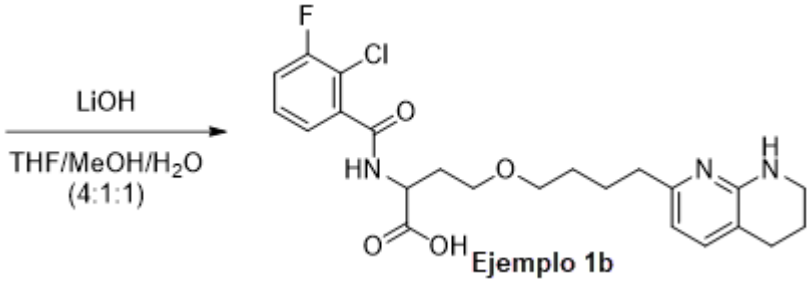
Compuesto 1a-e: A una mezcla de ácido 2-cloro-3-fluoro-benzoico (807,50 mg, 4,63 mmol) en DMF (15 ml) se le agregó HOBt (721,25 mg, 5,34 mmol), EDCI (1,02 g, 5,34 mmol) y DIEA (1,38 g, 10,68 mmol, 1,86 ml). Luego se agregó el compuesto 1a-d (1,5 g, 3,56 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 horas. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo=0/1, R_f =0,2) indicó que el compuesto 1a-d se consumió completamente. La mezcla se extrajo por H_2O (40 ml) y EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó con salmuera y Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante prep-HPLC (condiciones neutrales) para dar el compuesto 1a-e (1,3 g, 2,2 mmol, 61,69 % rendimiento, 97,61 % pureza) como un aceite marrón. Condiciones de purificación por HPLC: columna: Phenomenex Gemini C18 250 x 50 mm x 10 um; fase móvil: [agua (10 mm NH4HCO3)-ACN]; B %: 40 %-70 %, 20 min. LCMS (ESI+): m/z = 578,4 $(M+H)^+$; TA= 1,038 min.

Ejemplo 1a: A una mezcla de compuesto 1a-e (500 mg, 864,94 umol) se le agregó HCl (4 M, 3,24 ml, 15 *eq*). La mezcla se agitó a 70 °C durante 10 horas. La LCMS indicó que se detectó el $M+H^{+\cdot}$ La mezcla se liofilizó directamente para dar el Ejemplo 1a (304,47 mg, 587,12 umol, 67,88 % rendimiento, 96,492 % de pureza, HCl) que se suministró sin purificación adicional. LCMS (ESI+): m/z=464,1$(M+H)^+$, TA= 2,450 min; HPLC pureza: 96,492 %, TA=6,566 min; pureza SFC quiral: 52,72%, valor ee: 0 %, TA=3,447 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,57 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 7,32 - 7,47 (m, 3 H) 6,65 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 3,54 - 3,64 (m, 3 H) 3,43 - 3,50 (m, 3 H) 2,80 (t, *J*=6,28 Hz, 2 H) 2,70 - 2,77 (m, 2 H) 2,29 (ddt, *J*=14,08, 9,40, 4,80, 4,80 Hz, 1 H) 1,62 - 2,00 (m, 8 H).

Ejemplo 1b





Compuesto 1b-a: A una suspensión de clorhidrato de ácido 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanoico (1,23 g, 4,79 mmol, 1,0 equiv)) en THF se le agregó $LiAlH_4$ (1,0M en THF, 10,6 ml, 10,6 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla luego se enfrió en un baño de hielo y a esto se le agregó lentamente H_2O (400 µl), luego 1,0 M NaOH (400 µl) acuoso, luego H_2O (400 µl) de nuevo y se agitó durante 15 minutos y luego se agregó un gran exceso de $MgSO_4$ y se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla orgánica resultante se filtró y luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto 1b-a.

Compuesto 1b-b: A una suspensión con agitación de NaH (dispersión al 60 % en peso en aceite mineral, 238 mg, 5,96 mmol) en THF (8,2 ml) a 0 °C, se le agregó una solución de 1b-a (820 mg, 3,98 mmol) en THF (4,1 ml) gota a gota. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se agregó bromuro de alilo (400 µl, 4,62 mmol) gota a gota. La suspensión se agitó durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente y después se diluyó cuidadosamente con H_2O y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto 1b-b.

Compuesto 1b-c: A una solución de 1b-b (582 mg, 2,36 mmol) en 3:1 THF/H2O (6 ml) a temperatura ambiente se le agregó NaIO4 (2,02 g, 9,44 mmol) seguido de OsO4 (2,5 % en peso en t-BuOH, 480 µl, 0,05 mmol). La suspensión resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 5 horas y luego se diluyó con 1:1 sat. ac. $NaHCO_3$/sat. ac $Na_2S_2O_3$ y EtOAc y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla bifásica se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite y luego se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se usó sin purificación adicional.

Al residuo en bruto obtenido de la reacción anterior (586 mg, 2,36 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) a temperatura ambiente se le agregó 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (860 mg, 2,60 mmol) seguido de DBU (391 µl, 2,60 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con sat. ac. NH4Cl y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto 1b-c.

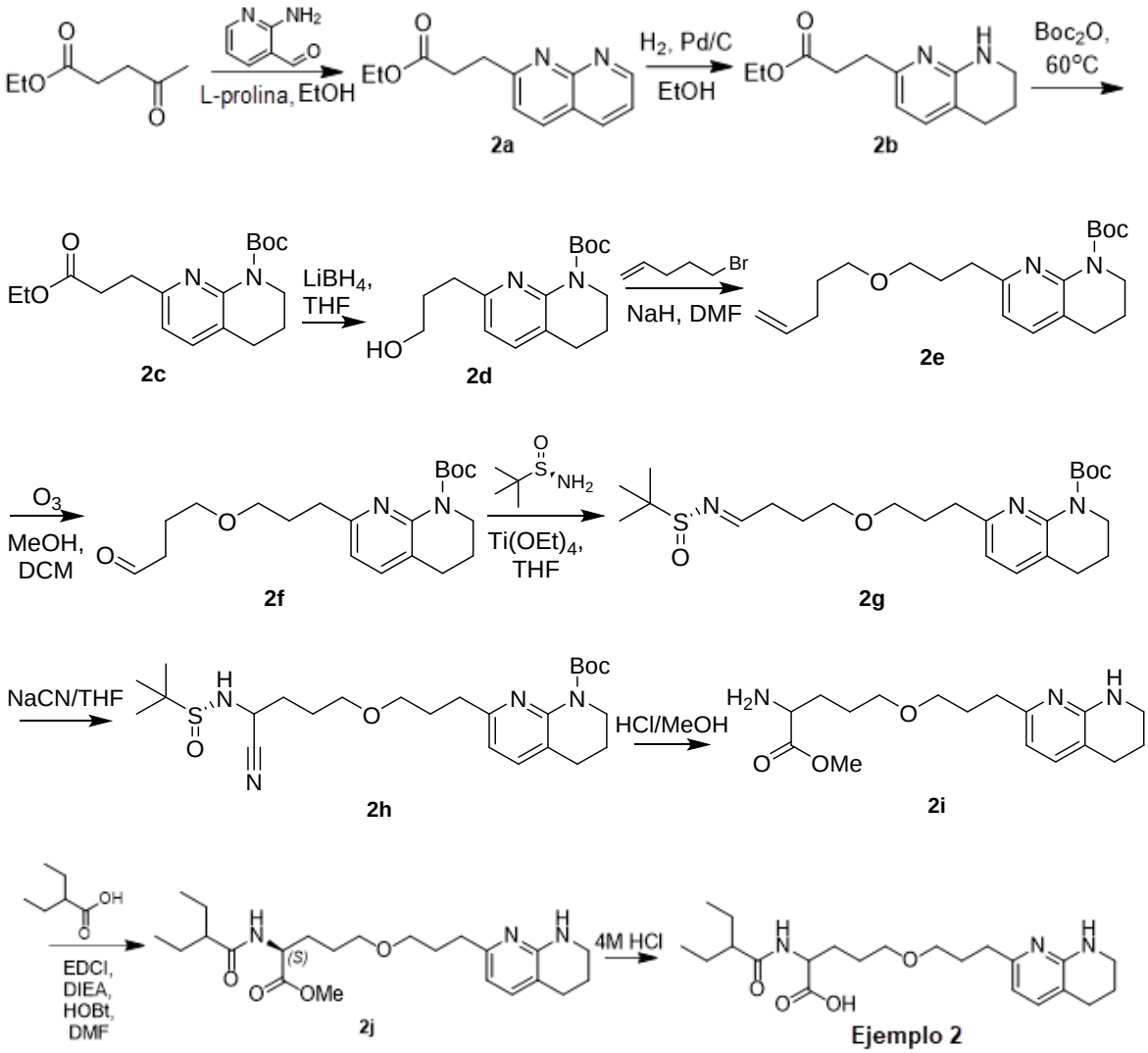
Compuesto 1b-d: un matraz que contenía 1b-c (497 mg, 1,10 mmol) y 20 % en peso de Pd(OH)2 sobre carbón (100 mg) se diluyó con MeOH (5 ml) y luego se evacuó y se volvió a llenar con H2 durante 3 ciclos y luego se agitó bajo una atmósfera de H2 durante 3 horas. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite y luego se concentró al vacío para dar el compuesto 1b-d (352 mg) que se usó sin purificación adicional.

Compuesto 1b-e: se cargó un matraz que contenía 1b-d (50,0 mg, 0,15 mmol) con ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico (40,7 mg, 0,23 mmol) y luego se diluyó con 10:1 THF/DMF (2,0 ml). A esto se le agregó luego DIPEA (81 µl, 0,47 mmol) seguido de HATU (89 mg, 0,23 mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto 1b-e.

Ejemplo 1b: A una solución de 1b-e (61 mg, 0,13 mmol) en 4:1:1 THF/MeOH/H2O (2,0 ml) se le agregó LiOH (9 mg, 0,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, la mezcla se neutralizó con AcOH y luego se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para obtener Ejemplo 1b como la sal de trifluoroacetato. LCMS teórica m/z = 464,9; [M+H]+, encontrada 464,9.

Ejemplo 2, compuesto 8

Ácido 2-(2-etilbutanamido)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico



Compuesto 2a: dos lotes en paralelo: a una mezcla de 4-oxopentanoato de etilo (50 g, 346,82 mmol, 49,50 ml) y 2-aminopiridin-3-carbaldehído (42,35 g, 346,82 mmol)

en EtOH (800 ml) se le agregó L-prolina (19,96 g, 173,41 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 85 °C durante 12 horas. La LCMS indicó que la reacción se completó. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 2:1, R_f = 0,31) fue la mancha del producto. La mezcla se combinó y se concentró a presión reducida. La mezcla se extrajo por H_2O (1000 ml) y EtOAc (3 x 800 ml), se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 1:1) para dar el compuesto 2A (60 g, 240,85 mmol, rendimiento 34,72 %, 92,4 % pureza) como un sólido amarillo. LCMS (ESI+): m/z = 231,1$(M+H)^+$, TA = 0,68 min. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9,08 (dd, *J*=4,19, 1,98 Hz, 1 H) 8,07 - 8,19 (m, 2 H) 7,42 - 7,48 (m, 2 H) 4,12 (q, *J*=7,06 Hz, 2 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 3,06 (t, *J*=7,28 Hz, 2 H) 1,23 (t, *J*=7,17 Hz, 3 H).

Compuesto 2b: se procesaron dos lotes en paralelo: A una solución del compuesto 2a (26 g, 112,91 mmol) en EtOH (300 ml) se le agregó Pd/C (3 g, 10 %) en N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó en H_2 (50 psi) a 20 °C durante 10 horas. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 0: 1, R_f = 0,3) indicó que el compuesto 5a se consumió completamente y se detectó una nueva mancha. La LCMS indicó que se detectó la MS deseada. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 2b (46 g, 196,33 mmol, 86,94 % rendimiento) como un sólido blanco. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa con purificación adicional. LCMS (ESI+): m/z = 235,1$(M+H)^+$, TA = 0,772 min.

Compuesto 2c: Se agitó una mezcla de compuesto 2b (46 g, 196,33 mmol) y Boc_2O (100 ml) a 40 °C durante 15 horas. La TLC (Éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1, R_f = 0,11) indicó que se formó el compuesto 2c. La mezcla no se trató sino que se evaporó y se aplicó a una columna de gel de sílice. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/1 a 5:1) para dar el compuesto 2c (32 g, 95,69 mmol, 48,74 % rendimiento) como un sólido

blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,33 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 4,17 (q, *J*=7,06 Hz, 2 H) 3,76 - 3,81 (m, 2 H) 3,04 - 3,10 (m, 2 H) 2,81 - 2,86 (m, 2 H) 2,76 (t, *J*=6,62 Hz, 2 H) 1,95 (quin, *J*=6,34 Hz, 2 H) 1,51 (s, 9 H) 1,28 (t, *J*=7,06 Hz, 3 H).

Compuesto 2d: A una solución del compuesto 2c (14 g, 41,86 mmol) en THF (140 ml) se le agregó $LiBH_4$ (1,82 g, 83,73 mmol) en varias porciones a 0 °C en N_2. La mezcla de reacción se calentó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 12 horas. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1:1, R_f = 0,61) indicó que el compuesto 2c se consumió completamente. La mezcla se vertió en la solución saturada de NH_4Cl (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La capa orgánica se secó con salmuera y Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 0:1) para dar el compuesto 2d (18 g, 61,57 mmol, 73,53 % rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,31 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 6,83 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 3,74 - 3,78 (m, 2 H) 3,69 (br t, *J*=5,62 Hz, 2 H) 2,88 - 2,93 (m, 2 H) 2,73 (t, *J*=6,50 Hz, 2 H) 1,89 - 1,96 (m, 4 H) 1,54 (s, 9 H).

Compuesto 2e: A una mezcla del compuesto 2d (3 g, 10,26 mmol) en DMF (30 ml) se le agregó NaH (2,46 g, 61,57 mmol, 60 % pureza) a 0 °C. Luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se le agregó 5-bromopent-1-eno (6,12 g, 41,04 mmol) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se calentó a 15 °C durante 12 horas. La LCMS indicó que se detectó la MS deseada. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 3/1, R_f = 0,18) indicó que el compuesto 2d se había consumido. La mezcla se vertió en una solución de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó con salmuera y Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/1 a 10:1) para dar el compuesto 2e (2,8 g, 7,77 mmol, 75,70 % de rendimiento) como un

aceite amarillo. LCMS (ESI+): m/z = 361,3 $(M+H)^+$; TA: 1,016 min. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,25 (d, *J*=3,09 Hz, 1 H) 6,80 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 5,80 (ddt, *J*=17,03, 10,31, 6,61, 6,61 Hz, 1 H) 4,92 - 5,02 (m, 2 H) 3,72 (d, *J*=5,95 Hz, 2 H) 3,40 - 3,44 (m, 4 H) 2,69 - 2,77 (m, 4 H) 2,08 - 2,13 (m, 2 H) 1,97 - 2,02 (m, 2 H) 1,88 - 1,92 (m, 2 H) 1,62 - 1,67 (m, 2 H) 1,49 (s, 9 H).

Compuesto 2f: Se burbujeó ozono en una solución del Compuesto 2e (2,8 g, 7,77 mmol) en DCM (20 ml) y MeOH (10 ml) a -78 °C durante 30 minutos. Después de purgar el exceso de O_3 con O_2, se agregó Me_2S (4,83 g, 77,67 mmol, 5,70 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 12 horas a 20 °C. La LCMS indicó que se detectó la MS deseada. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1:1, R_f = 0,6) indicó que el compuesto 2e se consumió por completo. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 30:1 a 8:1) para dar compuesto 2f (1,4 g, 3,86 mmol, 49,73 % rendimiento) como un aceite marrón. LCMS (ESI+): m/z = 363,3 $(M+H)^+$; TA = 0,853 min.

Compuesto 2g: A una solución del compuesto 2f (1,4 g, 3,86 mmol, 1 *eq*) en THF (10 ml) se le agregó 2-metilpropano-2-sulfinamida (514,95 mg, 4,25 mmol) y tetraetoxititanio (2,64 g, 11,59 mmol, 2,40 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La LCMS indicó que se detectó la MS deseada. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto 2 g (1,7 g, en bruto) como aceite marrón. El producto en bruto se usó directamente en siguiente etapa sin purificación. LCMS (ESI+): m/z= 466,3 (M+H)+, TA: 0,991 min.

Compuesto 2h: A una mezcla de compuesto 2 g (1,7 g, 3,65 mmol) en THF seco (20 ml) se le agregó NaCN (536,75 mg, 10,95 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Se agregaron NaCN (536,75 mg, 10,95 mmol) e i-PrOH (658,19 mg, 10,95 mmol, 838,46 ul) a la mezcla con agitación durante 16 horas a 55 °C. La LCMS

indicó que se detectó el M+H deseado. La TLC (Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1:1, R_f = 0,72) indicó que se había consumido el compuesto 2g. La mezcla se extrajo por H_2O (50 ml) y EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó con salmuera y Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La capa H_2O se inactivó mediante la solución de NaClO. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para dar compuesto 2h (450 mg, 850,45 umol, 23,29 % rendimiento) como aceite amarillo. LCMS (ESI+): m/z= 493,4 $(M+H)^+$, TA= 0,958 min.

Compuesto 2i: Se agitó una mezcla del compuesto 2h (450 mg, 913,38 umol) en HCl/MeOH (5 ml) a 50 °C durante 16 horas. La LCMS indicó que se detectó la MS deseada. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto 2i bruto (360 mg, en bruto) como un aceite marrón, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional. LCMS (ESI+): m/z= 322,3 $(M+H)^+$, TA= 0,628 min.

Compuesto 2j: A una mezcla de ácido 2-etilbutanoico (79,53 mg, 684,7 umol, 86,26 ul) en DMF (3 ml) se le agregó HOBt (92,52 mg, 684,70 umol), EDCI (131,26 mg, 684,7 umol) y DIEA (176,98 mg, 1,37 mmol, 238,52 ul). Luego se agregó el compuesto 2i (180 mg, 456,46 umol) a la mezcla. La mezcla se agitó a 15 °C durante 10 horas. La LCMS indicó que se detectó la MS deseada. La mezcla se extrajo por H_2O (20 ml) y EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó con salmuera y Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por prep-TLC (SiO_2, Acetato de etilo/MeOH = 10:1) para dar el compuesto 2j (65 mg, 154,93 umol, 33,94 % rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS (ESI+): m/z= 419,56 $(M+H)^+$, TA= 0,855 min.

Ejemplo 2: A una mezcla del compuesto 2j (65 mg, 154,92 umol) se le agregó HCl (4 M, 193,66 ul). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. La LCMS indicó que se detectó la MS deseada. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto

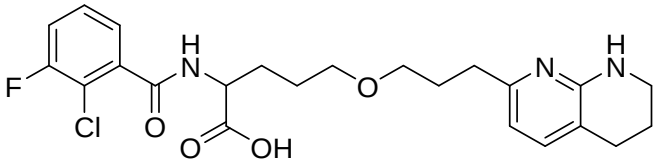
se purificó mediante prep-HPLC (condición de TFA) para dar el Ejemplo 2 (40 mg, 76,13 umol, 49,14 % rendimiento, 98,887 % pureza, TFA) como un aceite incoloro.

Condiciones de purificación por HPLC: columna: Luna C18 100 x 30 5u; fase móvil: [agua (0,1 % TFA) -ACN]; B %: 1 %-40 %, 5 min.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,59 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H) 6,64 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 4,46 (dd, *J*=9,26, 4,85 Hz, 1 H) 3,44 - 3,53 (m, 6 H) 2,78 - 2,85 (m, 4 H) 2,14 (tt, *J*=9,59, 4,96 Hz, 1 H) 1,91 - 1,98 (m, 5 H) 1,44 - 1,75 (m, 7 H) 0,87 - 0,95 (m, 6 H); LCMS (ESI+): m/z=406,2(M+H)$^{+}$, TA= 2,336 min; pureza HPLC: 98,887 %, TA=6,242 min; pureza SFC quiral: 52,72 %, valor ee: 5,44 %, TA=2,013 min.

Ejemplo 3, compuesto 9

Ácido 2-(2-cloro-3-fluorobenzamido)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico

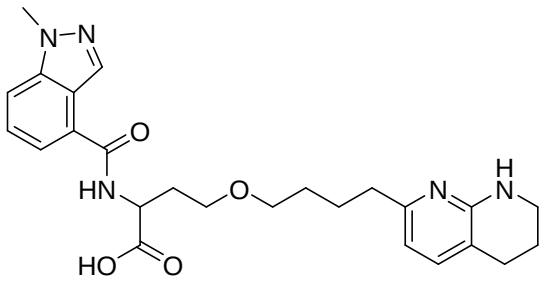


El Ejemplo 3 se preparó mediante el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo 2 con la excepción de que el ácido se reemplazó por ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico en la reacción con 2i intermedio.

Condiciones de purificación por HPLC: columna: Phenomenex Synergi C18 100*21,2mm*4um; fase móvil: [agua (0,1 % TFA) -ACN]; B%: 15 %-45 %, 10 min

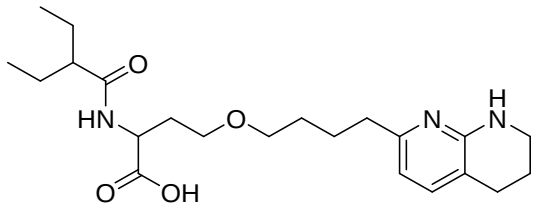
^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7,57 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H) 7,30 - 7,43 (m, 3 H) 6,63 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 4,63 (dd, *J*=9,26, 4,85 Hz, 1 H) 3,47 - 3,52 (m, 6 H) 2,78 - 2,83 (m, 4 H) 2,01 - 2,09 (m, 1 H) 1,92 - 1,97 (m, 4 H) 1,71 - 1,87 (m, 3 H); pureza HPLC: 99,041 %, TA: 6,480 min; LCMS (ESI+): m/z = 464,1 (M+H)$^{+}$, TA=2,399 min; pureza SFC quiral: 52,42%, valor ee: 4,84 %, TA = 3,870 min.

Ejemplo 4, compuesto 2



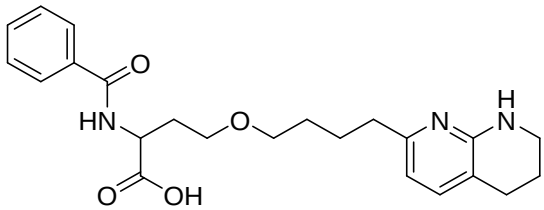
N-(1-metil-1H-indazol-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido 1-metil-1H-indazol-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 466,2. [M+H]+, encontrada 466,2.

Ejemplo 5, compuesto 3



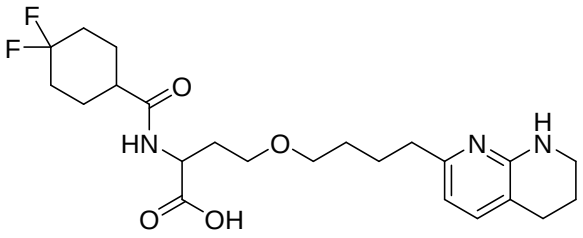
N-(2-etilbutanoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido 2-etilbutanoico. LCMS teórica m/z = 406,3; [M+H]+, encontrada 406,3.

Ejemplo 6, compuesto 4



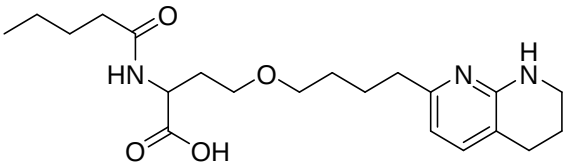
N-benzoil-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido benzoico. LCMS teórica m/z = 412,2 [M+H]+, encontrada 412,2.

Ejemplo 7, compuesto 5



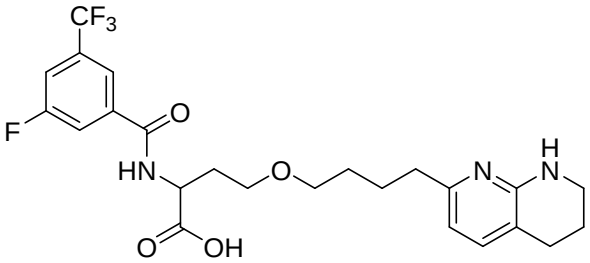
N-(4,4-difluorociclohexan-1-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido 4,4-difluorociclohexano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 454,3 [M+H]+, encontrada: 454,3.

Ejemplo 8, compuesto 6



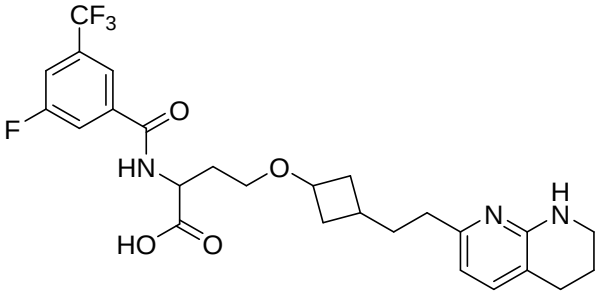
N-pentanoil-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido butanoico. LCMS teórica m/z = 392,3 [M+H]+, encontrada: 392,3.

Ejemplo 9, compuesto 7



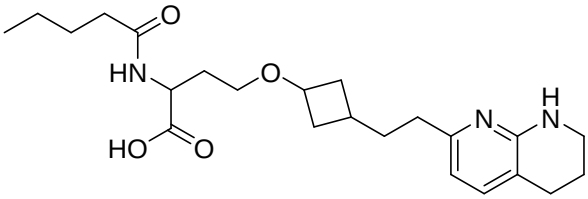
N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico. LCMS teórica m/z = 498,2 [M+H]+, encontrada: 498,2.

Ejemplo 10, compuesto 15



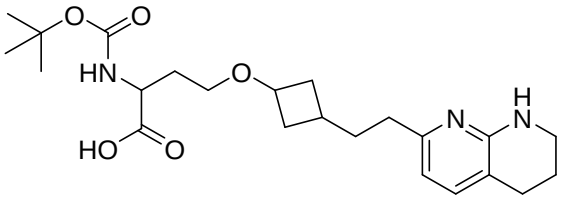
N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general H usando el Procedimiento general I con ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoico. LCMS teórica m/z = 524,2; [M+H]+, encontrada 524,3.

Ejemplo 11, compuesto 18



N-pentanoil-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general H usando el Procedimiento general I con ácido pentanoico. LCMS teórica m/z = 418,3; [M+H]+, encontrada 418,3.

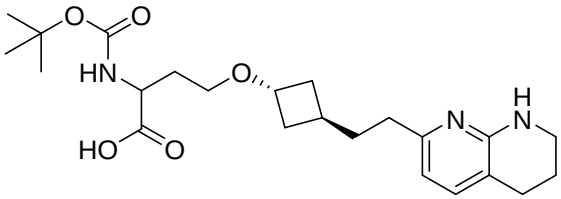
Ejemplo 12, compuesto 19



N-(terc-butoxicarbonil)-O-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general H hasta

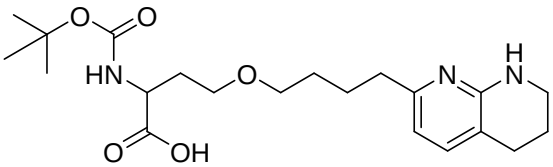
el intermedio 13H, seguido por el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 434,3 [M+H]+, encontrada 434,3.

Ejemplo 12A, compuesto 19



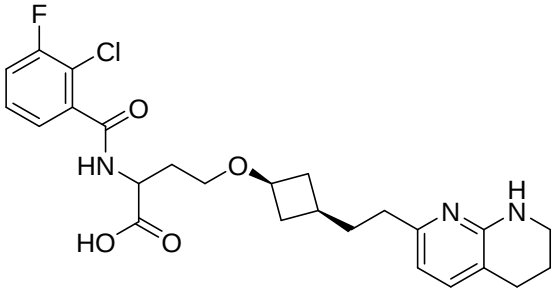
N-(terc-butoxicarbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A hasta el intermedio 13A, seguido por el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 434,3 [M+H]+, encontrada 434,3.

Ejemplo 13, compuesto 22



N-(terc-butoxicarbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C hasta el intermedio 7C, seguido por el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 408,2 [M+H]+, encontrada: 408,2.

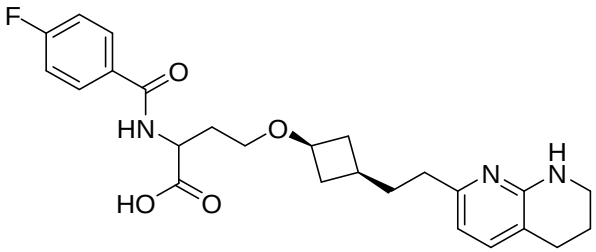
Ejemplo 14, compuesto 14



N-(2-cloro-3-fluorobenzoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general B usando

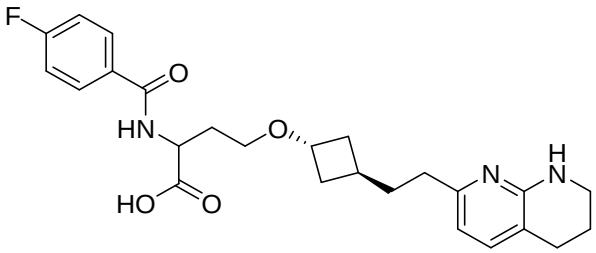
el Procedimiento general I con ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 490,2; [M+H]+, encontrada 490,2.

Ejemplo 15, compuesto 24



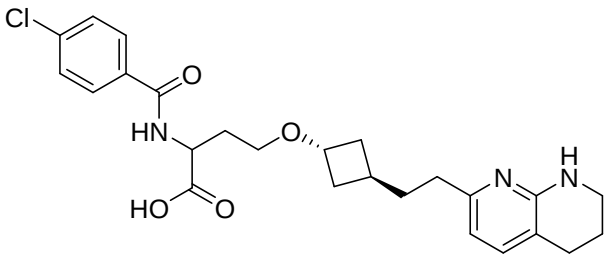
N-(4-fluorobenzoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general B usando el Procedimiento general I con ácido 4-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 456,2; [M+H]+, encontrada 456,2.

Ejemplo 16, compuesto 24



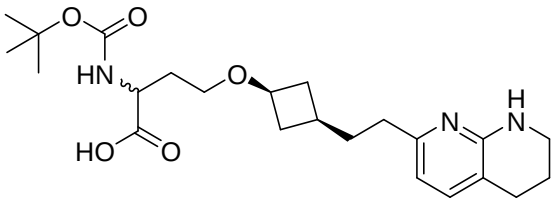
N-(4-fluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 4-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 456,2; [M+H]+, encontrada 456,2.

Ejemplo 17, compuesto 25



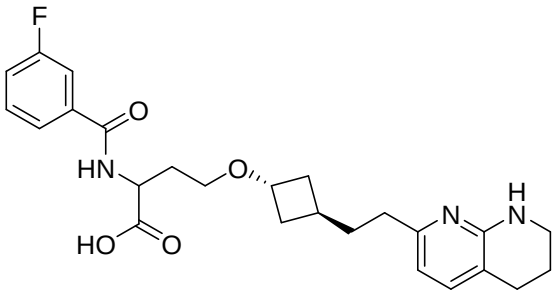
N-(4-clorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 4-clorobenzoico. LCMS teórica m/z = 472,2; [M+H]+, encontrada 472,2.

Ejemplo 18, compuesto 19



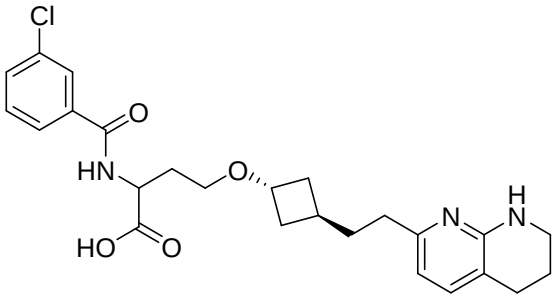
N-(terc-butoxicarbonil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Se usó el isómero E2 en el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 434,3 [M+H]+, encontrada 434,3.

Ejemplo 19, compuesto 26



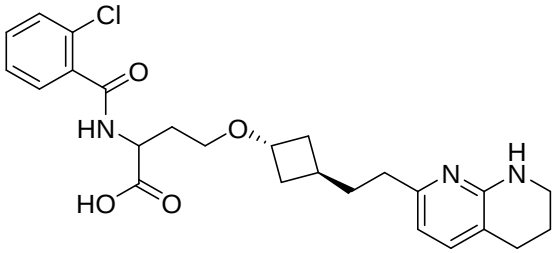
N-(3-fluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 456,2; [M+H]+, encontrada 456,2.

Ejemplo 20, compuesto 27



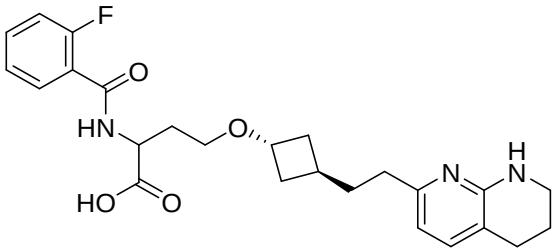
N-(3-clorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3-clorobenzoico. LCMS teórica m/z = 472,2; [M+H]+, encontrada 472,2.

Ejemplo 21, compuesto 28



N-(2-clorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2-clorobenzoico. LCMS teórica m/z = 472,2; [M+H]+, encontrada 472,2.

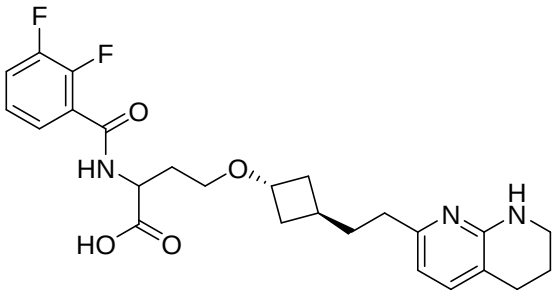
Ejemplo 22, compuesto 29



N-(2-fluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando

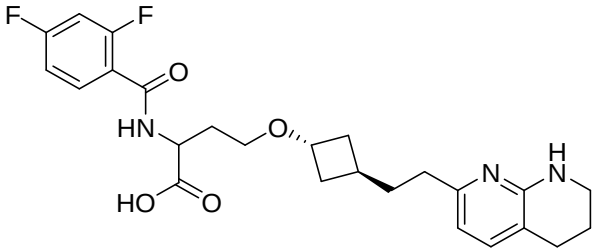
el Procedimiento general I con ácido 2-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 456,2; [M+H]+, encontrada 456,2.

Ejemplo 23, compuesto 30



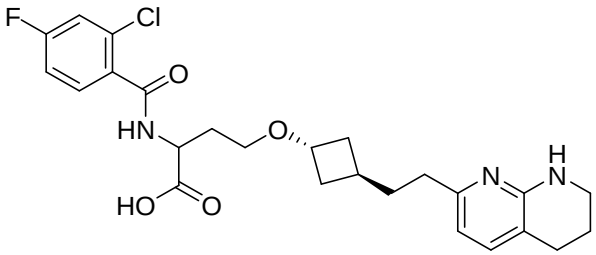
N-(2,3-difluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2,3-difluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 474,2; [M+H]+, encontrada 474,2.

Ejemplo 24, compuesto 31



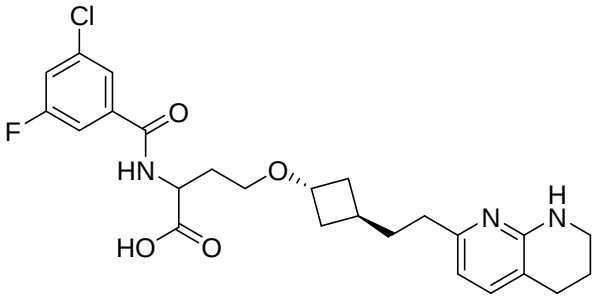
N-(2,4-difluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2,4-difluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 474,2; [M+H]+, encontrada 474,2.

Ejemplo 25, compuesto 32



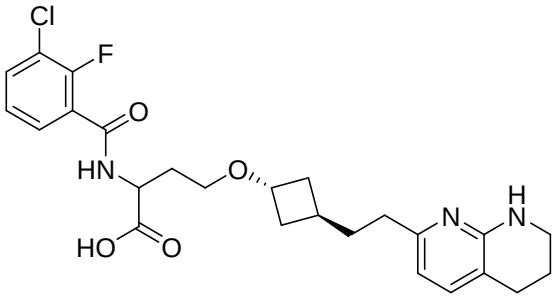
N-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2-cloro-4-difluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 490,2; [M+H]+, encontrada 490,2.

Ejemplo 26, compuesto 33



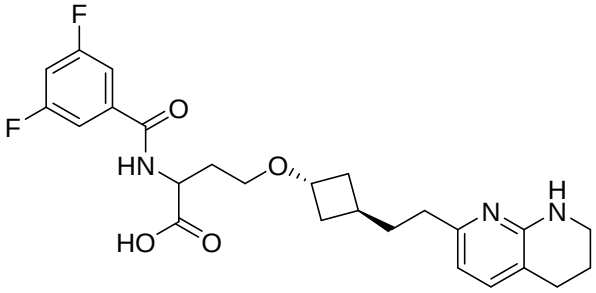
N-(3-cloro-5-fluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 490,2; [M+H]+, encontrada 490,2.

Ejemplo 27, compuesto 34



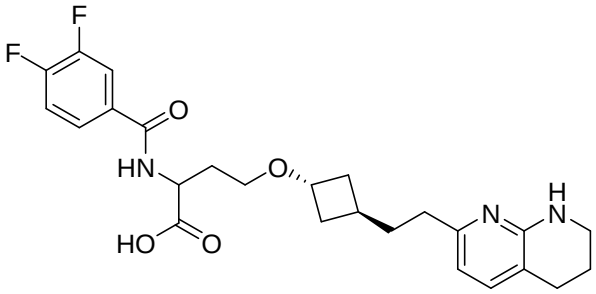
N-(3-cloro-2-fluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-2-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 490,2; [M+H]+, encontrada 490,2.

Ejemplo 28, compuesto 35



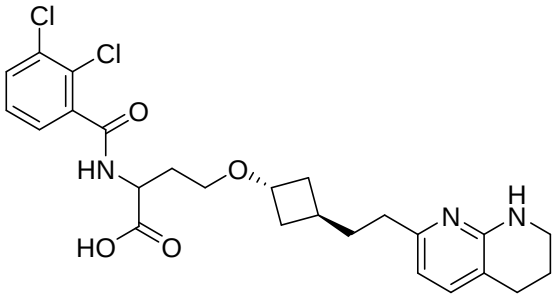
N-(3,5-difluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3,5-difluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 474,2; [M+H]+, encontrada 474,2.

Ejemplo 29, compuesto 36



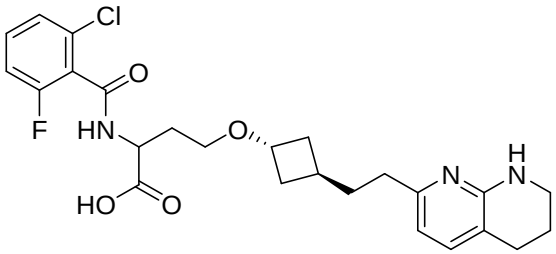
N-(3,4-difluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3,4-difluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 474,2; [M+H]+, encontrada 474,2.

Ejemplo 30, compuesto 37



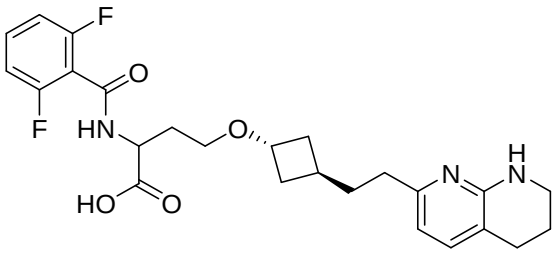
N-(2,3-diclorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2,3-diclorobenzoico. LCMS teórica m/z = 506,2; [M+H]+, encontrada 506,2.

Ejemplo 31, compuesto 38



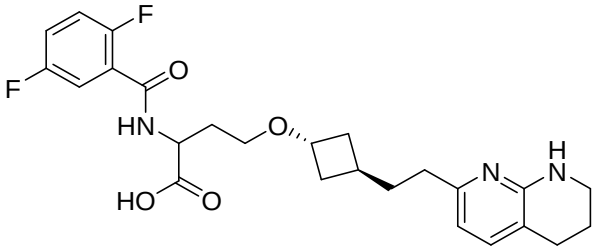
N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2-cloro-5-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 490,2; [M+H]+, encontrada 490,2.

Ejemplo 32, compuesto 39



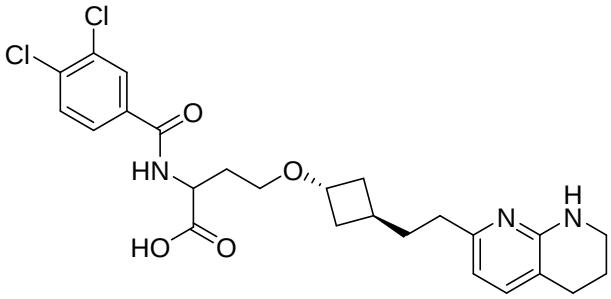
N-(2,6-difluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2,6-difluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 474,2; [M+H]+, encontrada 474,2.

Ejemplo 33, compuesto 40



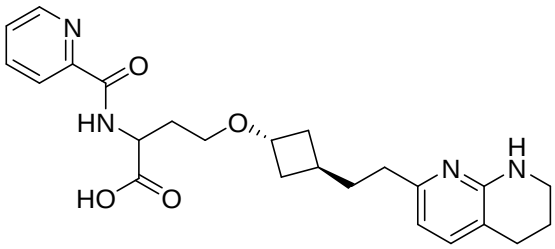
N-(2,5-difluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2,5-difluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 474,2; [M+H]+, encontrada 474,2.

Ejemplo 34, compuesto 41



N-(3,4-diclorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3,4-diclorobenzoico. LCMS teórica m/z = 506,2; [M+H]+, encontrada 506,2.

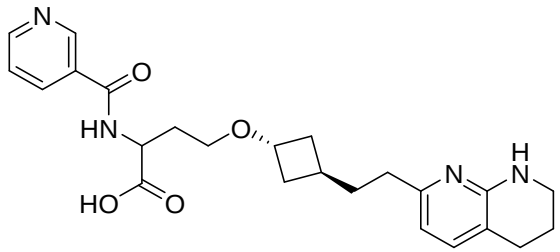
Ejemplo 35, compuesto 42



N-picolinoil-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el esquema general A usando

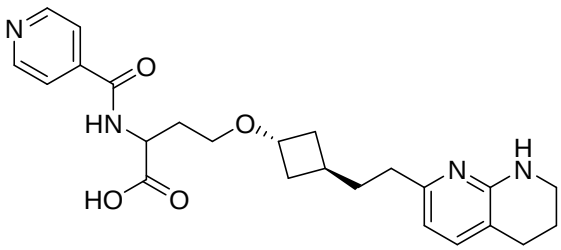
el Procedimiento general I con ácido picolínico. LCMS teórica m/z = 439,2; [M+H]+, encontrada 439,2.

Ejemplo 36, compuesto 43



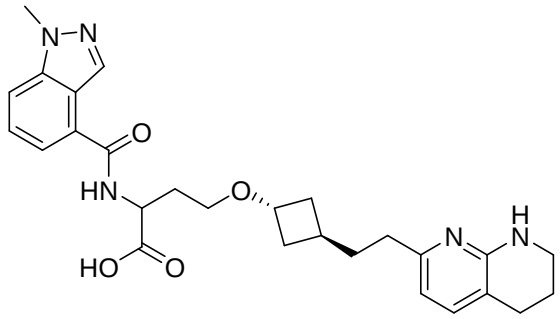
N-nicotinoil-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido nicotínico. LCMS teórica m/z = 439,2; [M+H]+, encontrada 439,3.

Ejemplo 37, compuesto 44



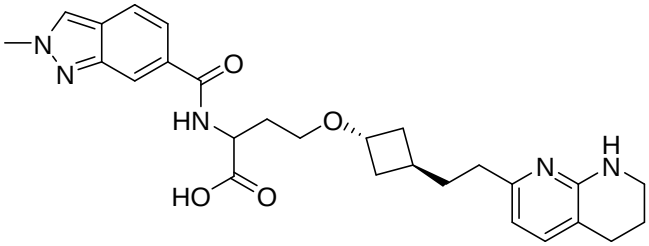
N-isonicotinoil-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido isonicotínico. LCMS teórica m/z = 439,2; [M+H]+, encontrada 439,3.

Ejemplo 38, compuesto 45



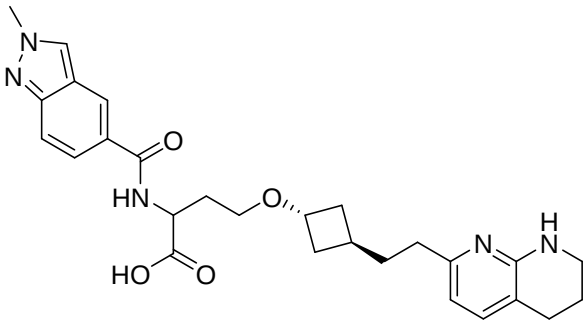
N-(1-metil-1H-indazol-4-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 1-metil-1H-indazol-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 492,3; [M+H]+, encontrada 492,3.

Ejemplo 39, compuesto 46



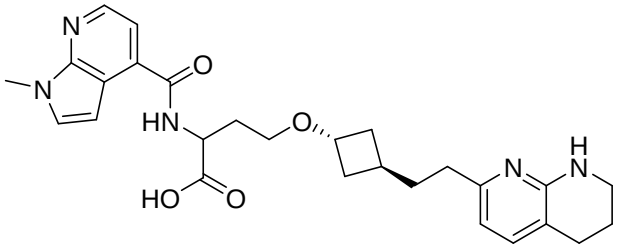
N-(2-metil-2H-indazol-6-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2-metil-2H-indazol-6-carboxílico. LCMS teórica m/z = 492,3; [M+H]+, encontrada 492,3.

Ejemplo 40, compuesto 47



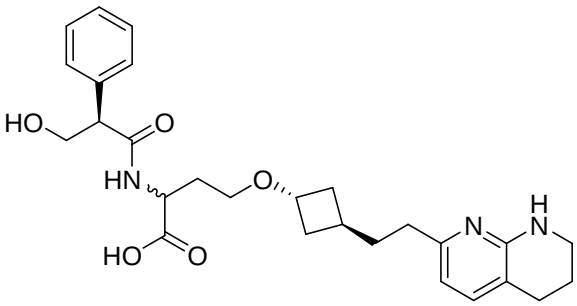
N-(2-metil-2H-indazol-5-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2-metil-2H-indazol-5-carboxílico. LCMS teórica m/z = 492,3; [M+H]+, encontrada 492,3.

Ejemplo 41, compuesto 48



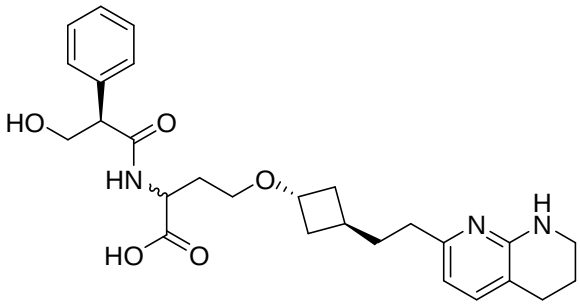
N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 1-metil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 492,3; [M+H]+, encontrada 492,3.

Ejemplo 42, compuesto 49



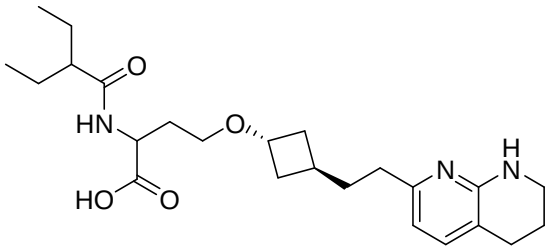
N-((R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido (R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoico y el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para proporcionar la primera elución de dos diastereómeros como un solo estereoisómero. La estereoquímica de aminoácidos no se asignó. LCMS teórica m/z = 482,3; [M+H]+, encontrada 482,3.

Ejemplo 43, compuesto 49



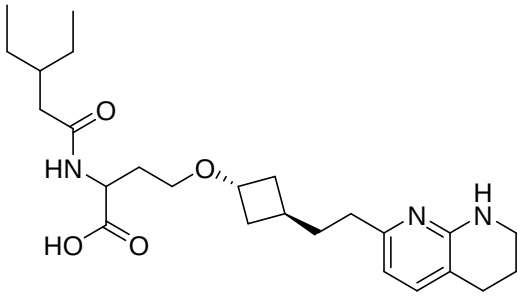
N-((R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido (R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoico y el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para proporcionar la segunda elución de dos diastereómeros como un solo estereoisómero. La estereoquímica de aminoácidos no se asignó. LCMS teórica m/z = 482,3; [M+H]+, encontrada 482,3.

Ejemplo 44, compuesto 50



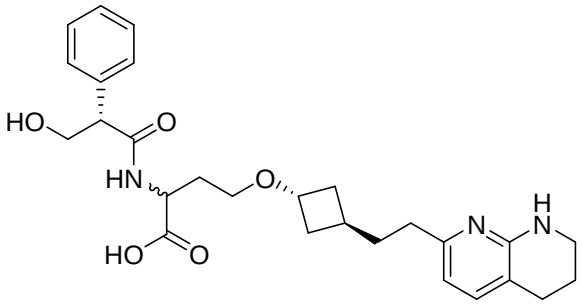
N-(2-etilbutanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2-etilbutanoico. LCMS teórica m/z = 432,3; [M+H]+, encontrada 432,3.

Ejemplo 45, compuesto 51



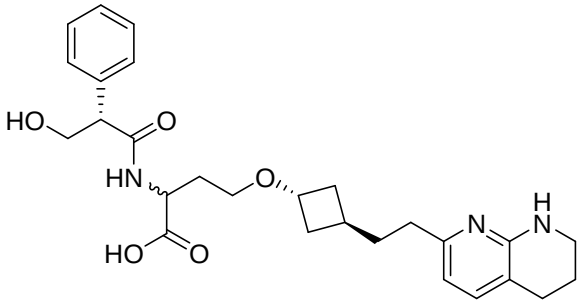
N-(3-etilpentanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3-etilpentanoico. LCMS teórica m/z = 446,3 $[M+H]^+$, encontrada 446,3.

Ejemplo 46, compuesto 49



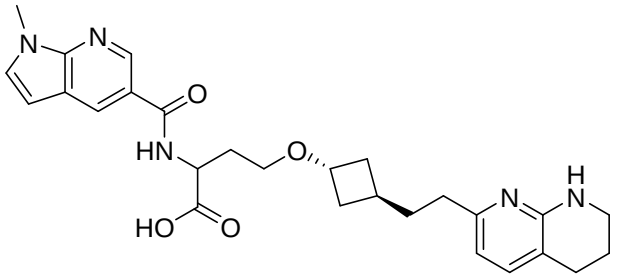
N-((S)-3-hidroxi-2-fenilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido (S)-3-hidroxi-2-fenilpropanoico y el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para proporcionar la primera elución de dos diastereómeros como un solo estereoisómero. La estereoquímica de aminoácidos no se asignó. LCMS teórica m/z = 482,3; [M+H]+, encontrada 482,3.

Ejemplo 47, compuesto 49



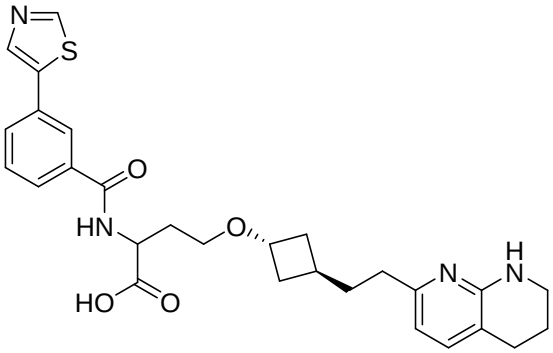
N-((S)-3-hidroxi-2-fenilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido (S)-3-hidroxi-2-fenilpropanoico y el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para proporcionar la segunda elución de dos diastereómeros como un solo estereoisómero. La estereoquímica de aminoácidos no se asignó. LCMS teórica m/z = 482,3; [M+H]+, encontrada 482,3.

Ejemplo 48, compuesto 52



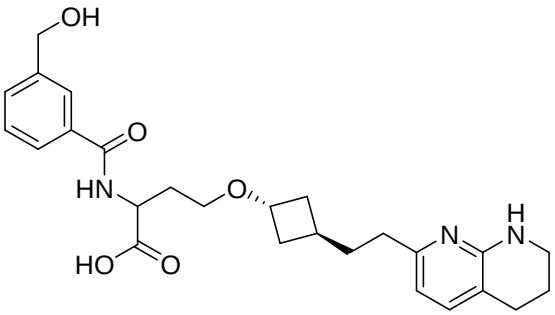
N-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico. LCMS teórica m/z = 492,3; [M+H]+, encontrada 492,3.

Ejemplo 49, compuesto 53



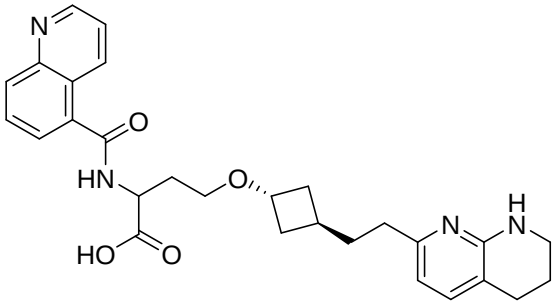
O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(3-(tiazol-5-il)benzoil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3-(tiazol-5-il)benzoico. LCMS teórica m/z = 521,2; [M+H]+, encontrada 521,2.

Ejemplo 50, compuesto 54



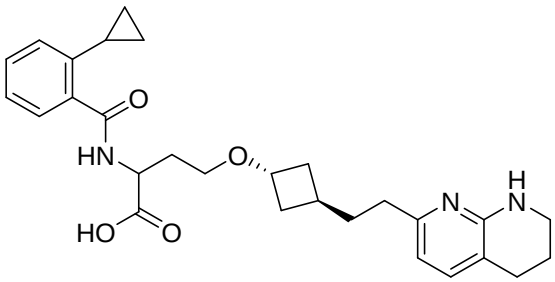
N-(3-(hidroximetil)benzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3-(hidroximetil)benzoico. LCMS teórica m/z = 468,2. [M+H]+, encontrada 468,3.

Ejemplo 51, compuesto 55



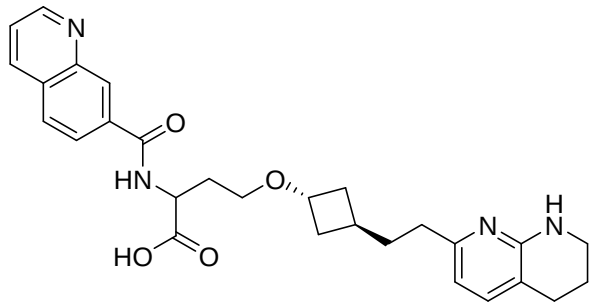
N-(quinolin-5-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido quinolina-5-carboxílico. LCMS teórica m/z = 489,2. [M+H]+, encontrada 489,3.

Ejemplo 52, compuesto 56



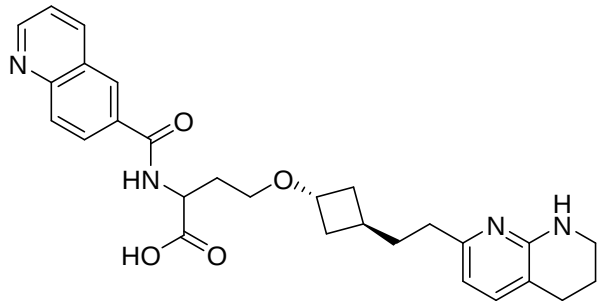
N-(2-ciclopropilbenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 2-ciclopropilbenzoico. LCMS teórica m/z = 478,3. [M+H]+, encontrada 478,3.

Ejemplo 53, compuesto 57



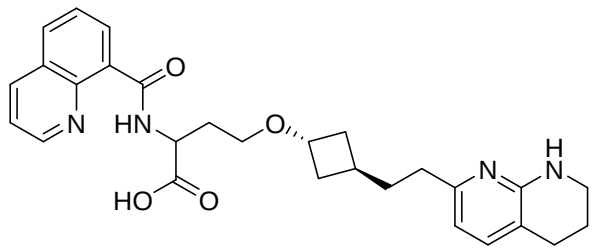
N-(quinolin-7-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido quinolina-7-carboxílico. LCMS teórica m/z = 489,2. [M+H]+, encontrada 489,3.

Ejemplo 54, compuesto 58



N-(quinolin-6-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido quinolina-6-carboxílico. LCMS teórica m/z = 489,2. [M+H]+, encontrada 489,3.

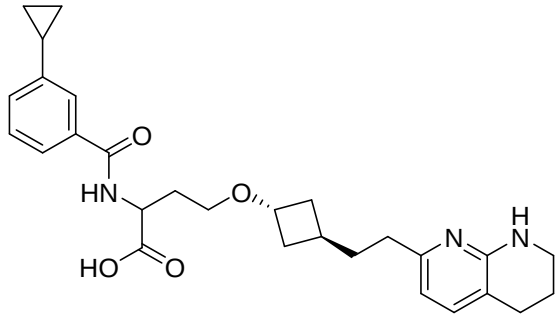
Ejemplo 55, compuesto 59



N-(quinolin-8-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando

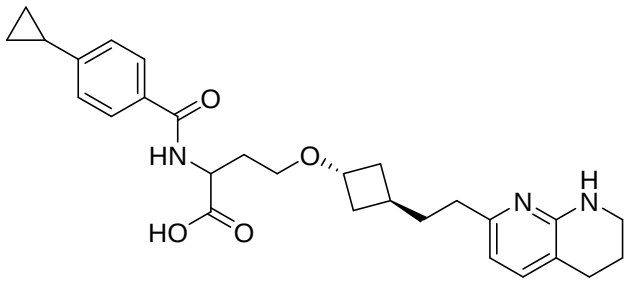
el Procedimiento general I con ácido quinolina-8-carboxílico. LCMS teórica m/z = 489,2. [M+H]+, encontrada 489,3.

Ejemplo 56, compuesto 60



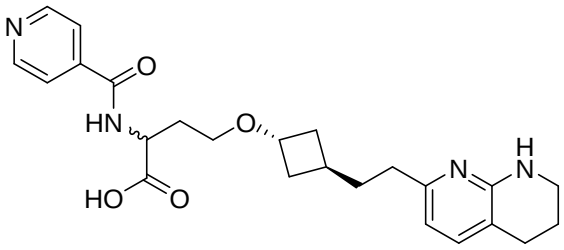
N-(3-ciclopropilbenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3-ciclopropilbenzoico. LCMS teórica m/z = 478,3. [M+H]+, encontrada 478,3.

Ejemplo 57, compuesto 61



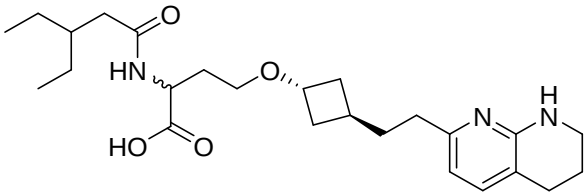
N-(4-ciclopropilbenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 4-ciclopropilbenzoico. LCMS teórica m/z = 478,3. [M+H]+, encontrada 478,3.

Ejemplo 58, compuesto 44



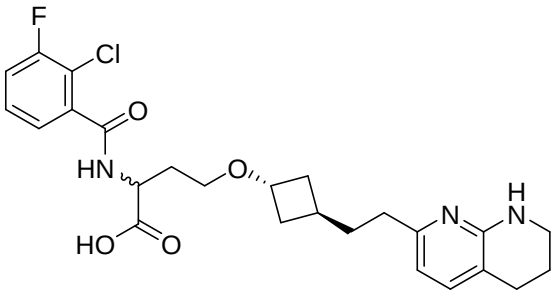
N-isonicotinoil-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-D-homoserina. El isómero D1 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido isonicotínico. LCMS teórica m/z = 439,2. [M+H]+, encontrada 439,3.

Ejemplo 59, compuesto 51



N-(3-etilpentanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-D-homoserina. El isómero D1 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-etilpentanoico. LCMS teórica m/z = 446,3. $[M+H]^+$, encontrada 446,3.

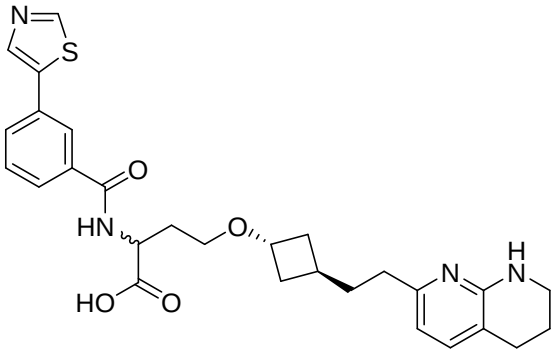
Ejemplo 60, compuesto 14



N-(2-cloro-3-fluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D1 se empleó en el Esquema general D-2

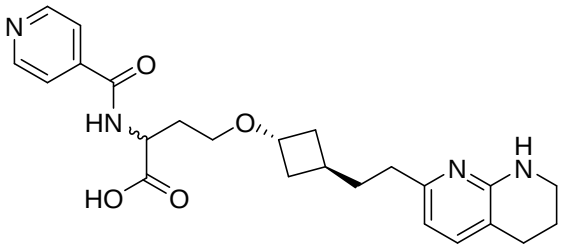
usando el Procedimiento general I con ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 490,2. [M+H]+, encontrada 490,2.

Ejemplo 61, compuesto 53



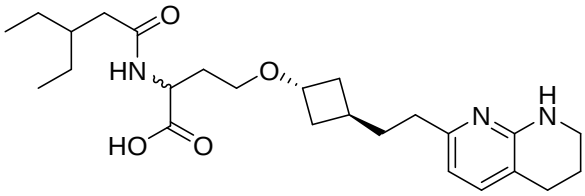
O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(3-(tiazol-5-il)benzoil)homoserina. El isómero D1 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-(tiazol-5-il)benzoico. LCMS teórica m/z = 521,2. [M+H]+, encontrada 521,2.

Ejemplo 62, compuesto 44



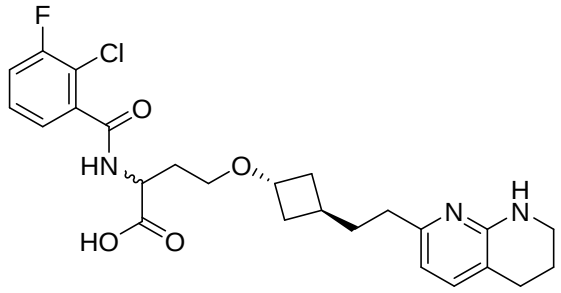
N-isonicotinoil-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido isonicotínico. LCMS teórica m/z = 439,2. [M+H]+, encontrada 439,3.

Ejemplo 63, compuesto 51



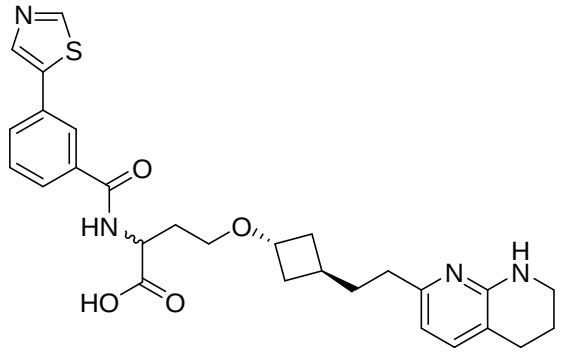
N-(3-etilpentanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-etilpentanoico. LCMS teórica m/z = 446,3. $[M+H]^+$, encontrada 446,3.

Ejemplo 64, compuesto 14



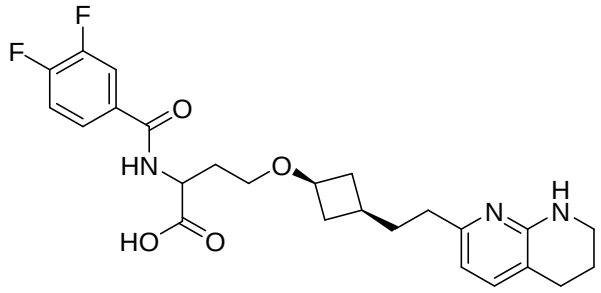
N-(2-cloro-3-fluorobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 490,2. [M+H]+, encontrada 490,2.

Ejemplo 65, compuesto 53



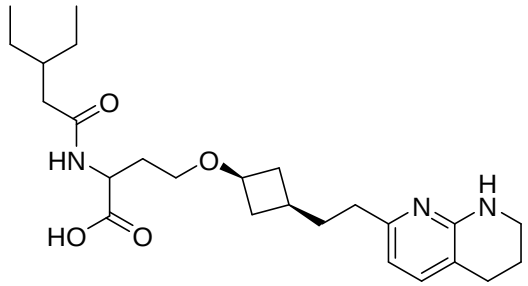
O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(3-(tiazol-5-il)benzoil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-(tiazol-5-il)benzoico. LCMS teórica m/z = 521,2. [M+H]+, encontrada 521,2.

Ejemplo 66, compuesto 36



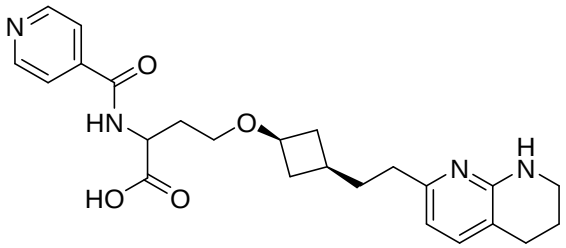
N-(3,4-difluorobenzoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general B usando el Procedimiento general I con ácido 3,4-difluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 474,2. [M+H]+, encontrada 474,2.

Ejemplo 67, compuesto 51



N-(3-etilpentanoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general B usando el Procedimiento general I con ácido 3-etilpentanoico. LCMS teórica m/z = 446,3. $[M+H]^+$, encontrada 446,3.

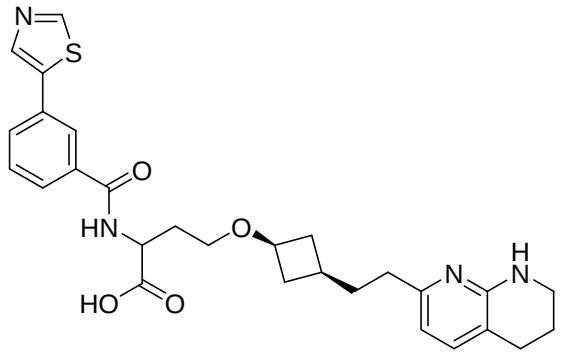
Ejemplo 68, compuesto 44



N-isonicotinoil-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general B usando

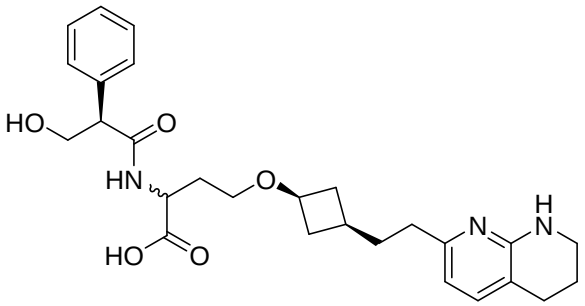
el Procedimiento general I con ácido isonicotínico. LCMS teórica m/z = 439,2. [M+H]+, encontrada 439,2.

Ejemplo 69, compuesto 53



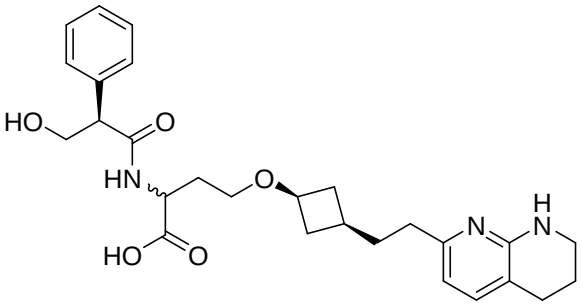
O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(3-(tiazol-5-il)benzoil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general B usando el Procedimiento general I con ácido 3-(tiazol-5-il)benzoico. LCMS teórica m/z = 521,2. [M+H]+, encontrada 521,2.

Ejemplo 70, compuesto 49



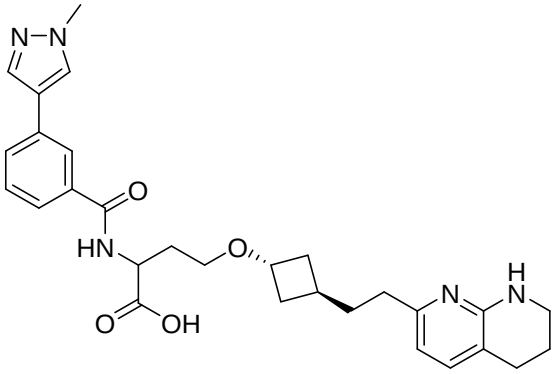
N-((R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general B usando el Procedimiento general I con ácido (R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoico; y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución. LCMS teórica m/z = 482,3. [M+H]+, encontrada 482,3.

Ejemplo 71, compuesto 49



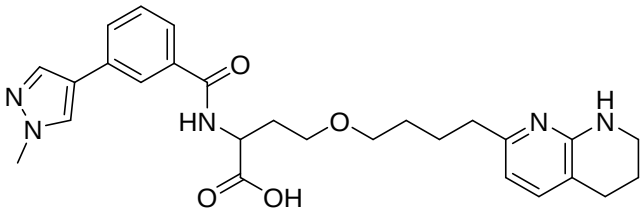
N-((R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general B usando el Procedimiento general I con ácido (R)-3-hidroxi-2-fenilpropanoico; y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución. LCMS teórica m/z = 482,3. [M+H]+, encontrada 482,3.

Ejemplo 72, compuesto 62



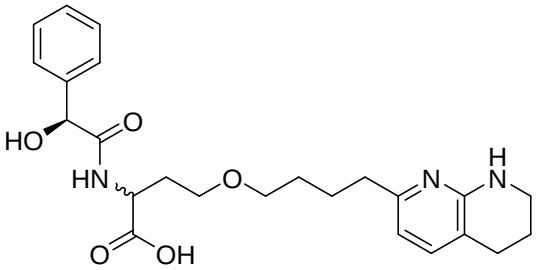
N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoil)-O-(trans-3-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico. LCMS teórica m/z = 518,2. [M+H]+, encontrada 518,2.

Ejemplo 73, compuesto 63



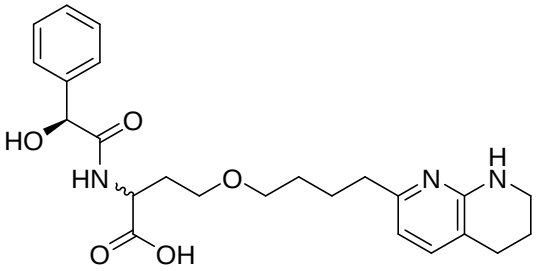
N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico. LCMS teórica m/z = 492,3. [M+H]+, encontrada 492,3.

Ejemplo 74, compuesto 64



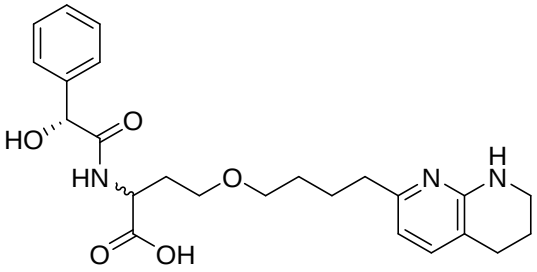
N-((S)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido (S)-2-hidroxi-2-fenilacético y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución. LCMS teórica m/z = 442,2. [M+H]+, encontrada 442,2.

Ejemplo 75, compuesto 64



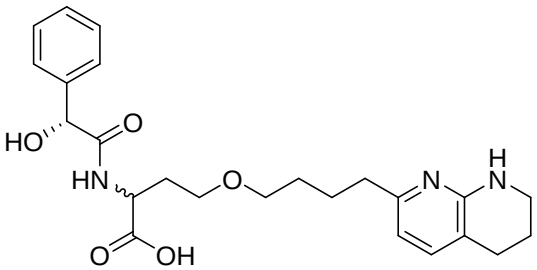
N-((S)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido (S)-2-hidroxi-2-fenilacético y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución. LCMS teórica m/z = 442,2. [M+H]+, encontrada 442,2.

Ejemplo 76, compuesto 64



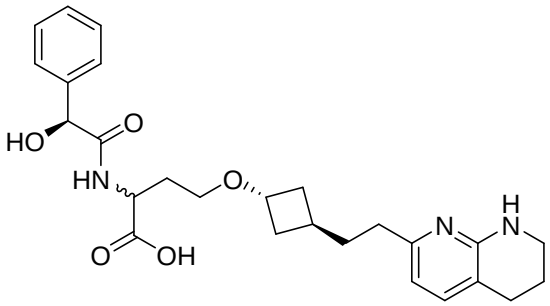
N-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético, y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución. LCMS teórica m/z = 442,2. [M+H]+, encontrada 442,2.

Ejemplo 77, compuesto 64



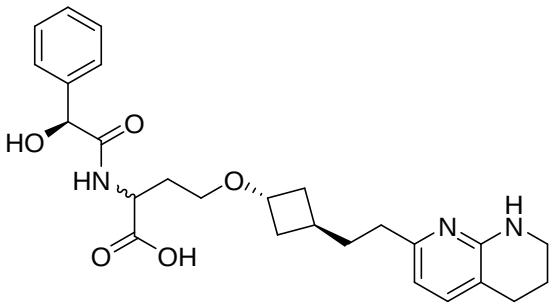
N-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético, y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución. LCMS teórica m/z = 442,2. [M+H]+, encontrada 442,2.

Ejemplo 78, compuesto 65



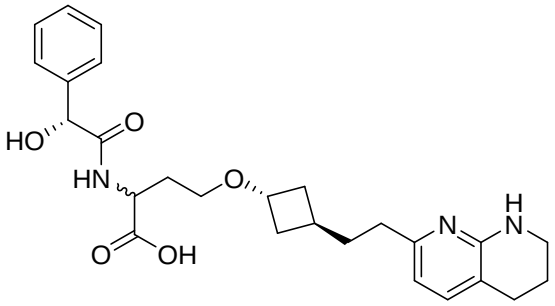
N-((S)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido (S)-2-hidroxi-2-fenilacético y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución. LCMS teórica m/z = 468,3. [M+H]+, encontrada 468,3.

Ejemplo 79, compuesto 65



N-((S)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido (S)-2-hidroxi-2-fenilacético y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución. LCMS teórica m/z = 468,3. [M+H]+, encontrada 468,3.

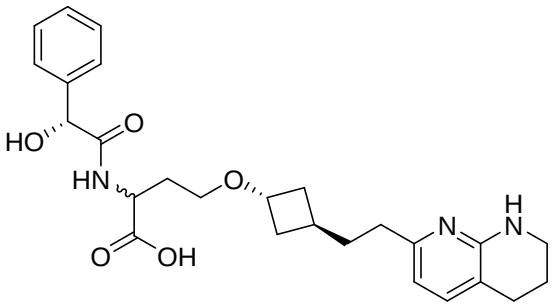
Ejemplo 80, compuesto 65



N-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A

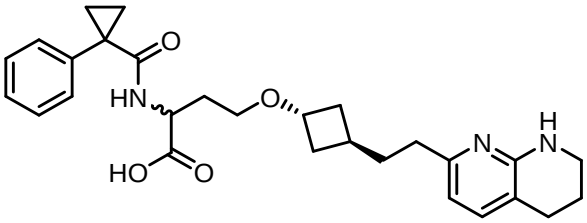
usando el Procedimiento general I con ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético, y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución. LCMS teórica m/z = 468,3. [M+H]+, encontrada 468,3.

Ejemplo 81, compuesto 65



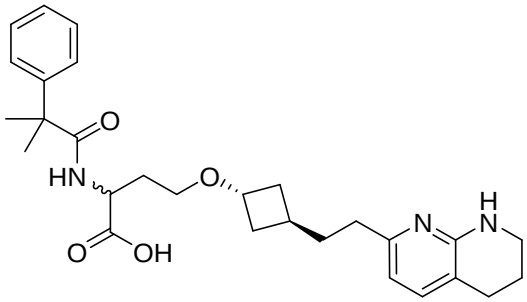
N-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general I con ácido (R)-2-hidroxi-2-fenilacético, y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución. LCMS teórica m/z = 468,3. [M+H]+, encontrada 468,3.

Ejemplo 82, compuesto 66



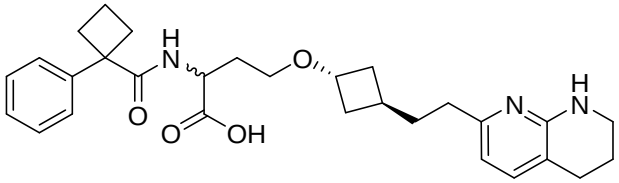
N-(1-fenilciclopropan-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-fenilciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 478,3. [M+H]+, encontrada 478,3.

Ejemplo 83, compuesto 67



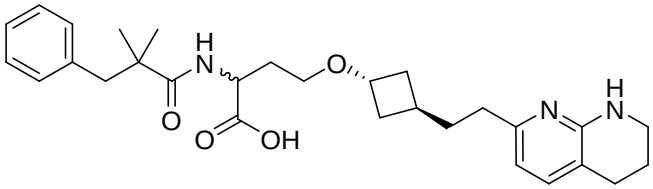
N-(2-metil-2-fenilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-metil-2-fenilpropanoico. LCMS teórica m/z = 480,3. [M+H]+, encontrada 480,1.

Ejemplo 84, compuesto 68



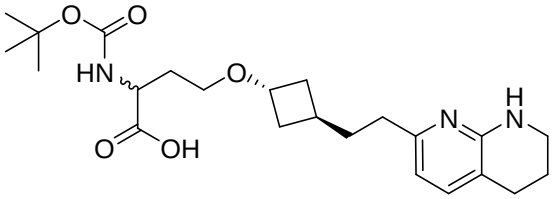
N-(1-fenilciclobutano-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-fenilciclobutano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 492,3. [M+H]+, encontrada 492,2.

Ejemplo 85, compuesto 69



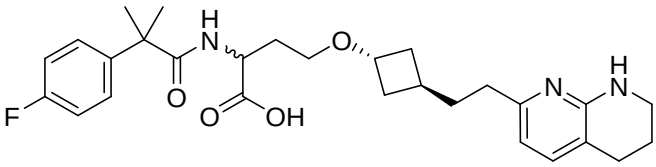
N-(2,2-dimetil-3-fenilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,2-dimetil-3-fenilpropanoico. LCMS teórica m/z = 494,3. [M+H]+, encontrada 494,2.

Ejemplo 86, compuesto 19



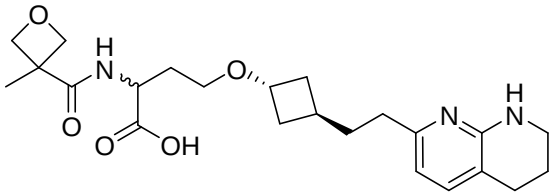
N-(terc-butoxicarbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado usando el Esquema G-1 para producir el Isómero G1, luego usando dicarbonato de di-terc-butilo y trietilamina en DCM produjo N-(terc-butoxicarbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserinato de metilo, que se sometió al Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 434,3. [M+H]+, encontrada 434,3.

Ejemplo 87, compuesto 70



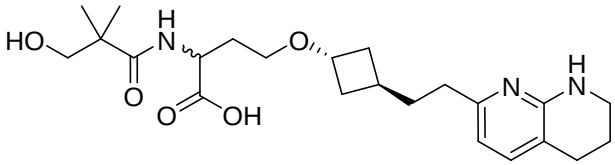
N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico. LCMS teórica m/z = 498,3. [M+H]+, encontrada 498,3.

Ejemplo 88, compuesto 71



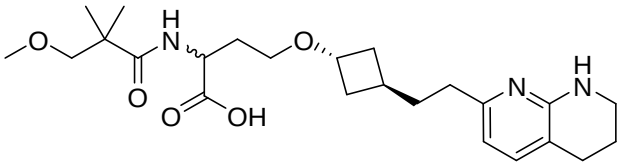
N-(3-metiloxetan-3-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico. LCMS teórica m/z = 432,2. [M+H]+, encontrada 432,2.

Ejemplo 89, compuesto 72



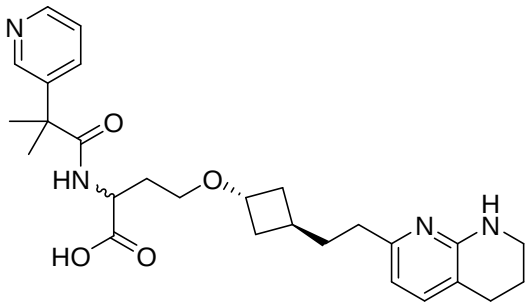
N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico. LCMS teórica m/z = 434,3. [M+H]+, encontrada 434,2.

Ejemplo 90, compuesto 73



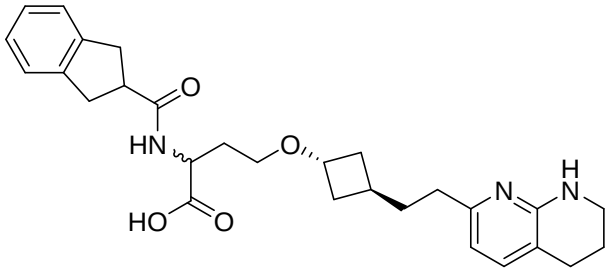
N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico. LCMS teórica m/z = 448,3. [M+H]+, encontrada 448,3.

Ejemplo 91, compuesto 74



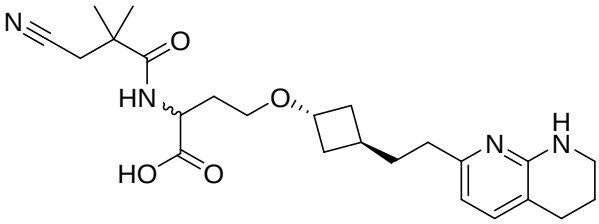
N-(2-metil-2-(piridin-3-il)propanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-metil-2-(piridin-3-il)propanoico. LCMS teórica m/z = 481,3. [M+H]+, encontrada 481,3.

Ejemplo 92, compuesto 75



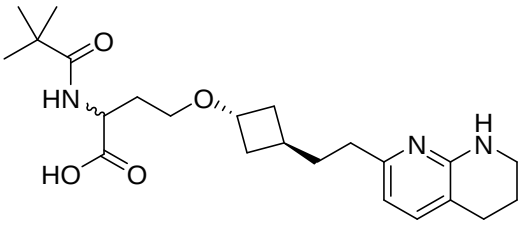
N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico. LCMS teórica m/z = 478,3. [M+H]+, encontrada 478,1.

Ejemplo 93, compuesto 76



N-(3-ciano-2,2-dimetilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-ciano-2,2-dimetilpropanoico. LCMS teórica m/z = 443,3. [M+H]+, encontrada 443,1.

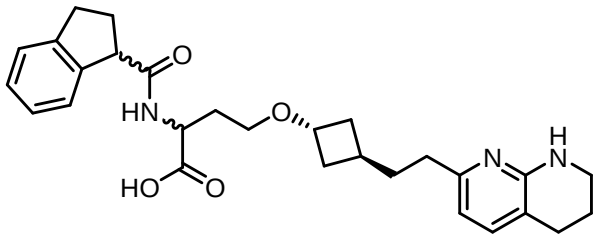
Ejemplo 94, compuesto 77



N-pivaloil-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2

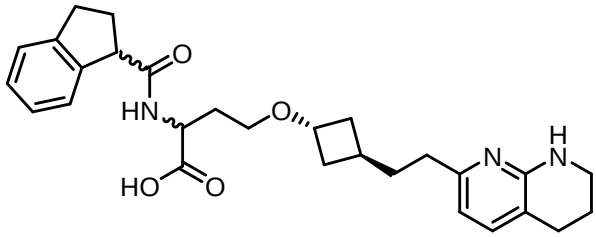
usando el Procedimiento general I con ácido piválico. LCMS teórica m/z = 418,3. [M+H]+, encontrada 418,4.

Ejemplo 95, compuesto 78



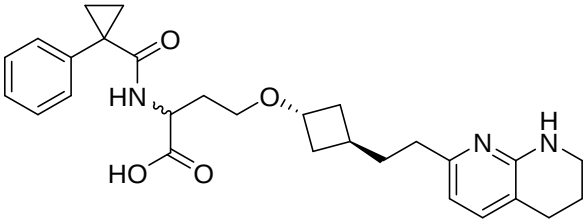
N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxílico, y el Procedimiento general N seguido de la separación de los diastereómeros por SFC quiral para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución como un solo enantiómero. LCMS teórica m/z = 478,3. [M+H]+, encontrada 478,2.

Ejemplo 96, compuesto 78



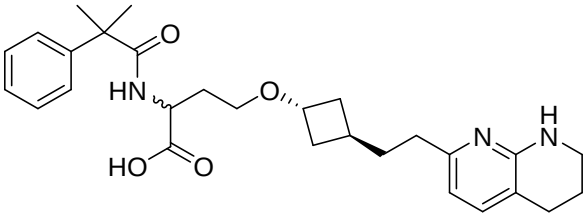
N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero G1 se empleó en el Esquema general G-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxílico, y el Procedimiento general N seguido de la separación de los diastereómeros por SFC quiral para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución como un solo enantiómero. LCMS teórica m/z = 478,3. [M+H]+, encontrada 478,2.

Ejemplo 97, compuesto 66



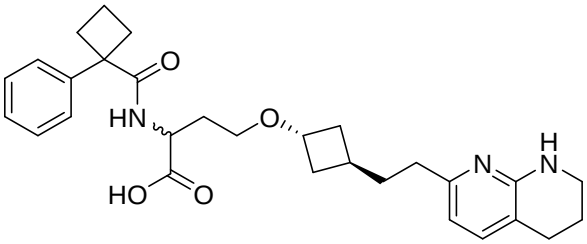
N-(1-fenilciclopropan-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-fenilciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 478,3. [M+H]+, encontrada 478,3.

Ejemplo 98, compuesto 67



N-(2-metil-2-fenilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-metil-2-fenilpropanoico. LCMS teórica m/z = 480,3. [M+H]+, encontrada 480,3.

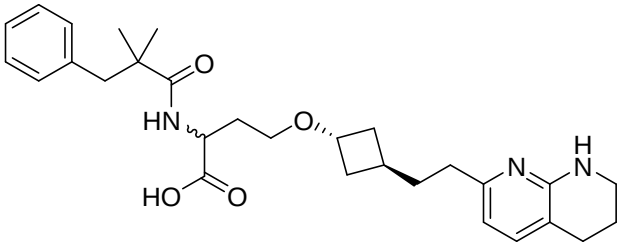
Ejemplo 99, compuesto 68



N-(1-fenilciclobutano-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema

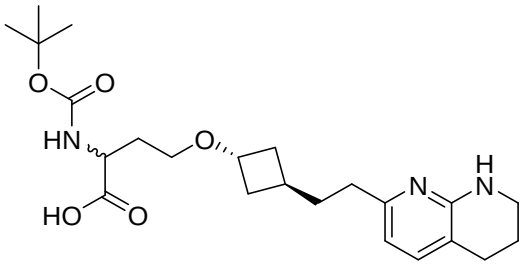
general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-fenilciclobutano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 492,3. [M+H]+, encontrada 492,3.

Ejemplo 100, compuesto 69



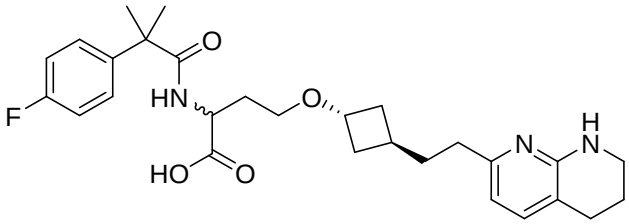
N-(2,2-dimetil-3-fenilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,2-dimetil-3-fenilpropanoico. LCMS teórica m/z = 494,3. [M+H]+, encontrada 494,4.

Ejemplo 101, compuesto 19



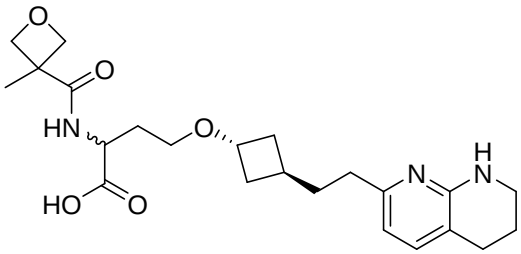
N-(terc-butoxicarbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Se usó el isómero D2 en el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 434,3. [M+H]+, encontrada 434,2.

Ejemplo 102, compuesto 70



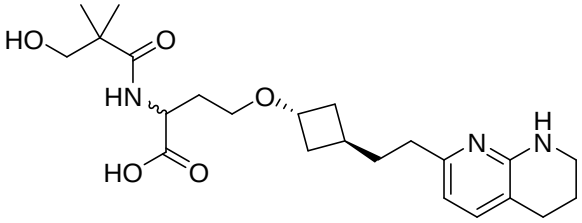
N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoico. LCMS teórica m/z = 498,3. [M+H]+, encontrada 498,3.

Ejemplo 103, compuesto 71



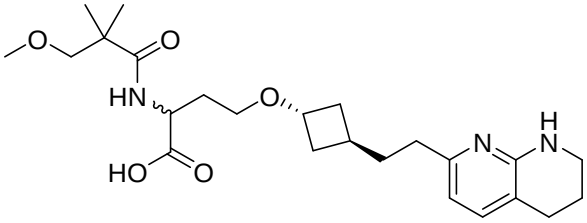
N-(3-metiloxetan-3-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-metiloxetano-3-carboxílico. LCMS teórica m/z = 432,2. [M+H]+, encontrada 432,2.

Ejemplo 104, compuesto 72



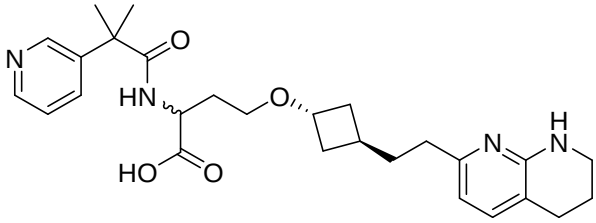
N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico. LCMS teórica m/z = 434,3. [M+H]+, encontrada 434,4.

Ejemplo 105, compuesto 73



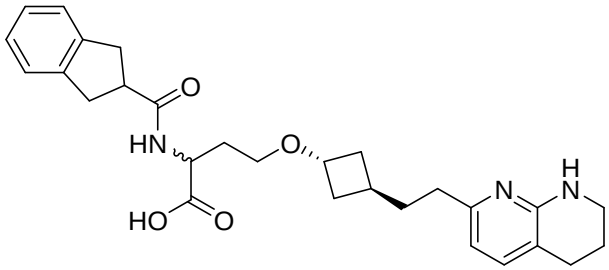
N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico. LCMS teórica m/z = 448,3. [M+H]+, encontrada 448,4.

Ejemplo 106, compuesto 74



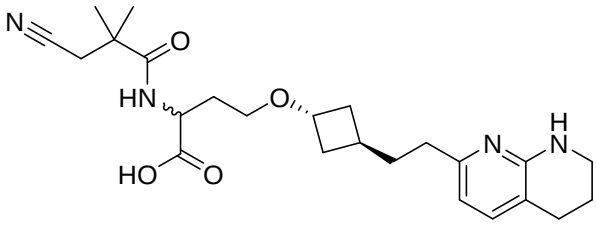
N-(2-metil-2-(piridin-3-il)propanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-metil-2-(piridin-3-il)propanoico. LCMS teórica m/z = 481,3. [M+H]+, encontrada 481,4.

Ejemplo 107, compuesto 75



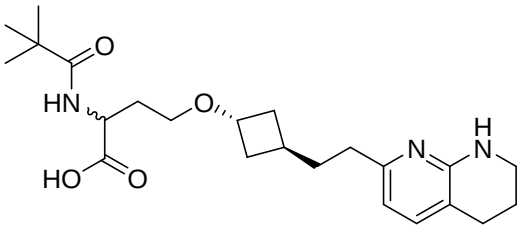
N-(2,3-dihidro-1H-inden-2-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico. LCMS teórica m/z = 478,3. [M+H]+, encontrada 478,4.

Ejemplo 108, compuesto 76



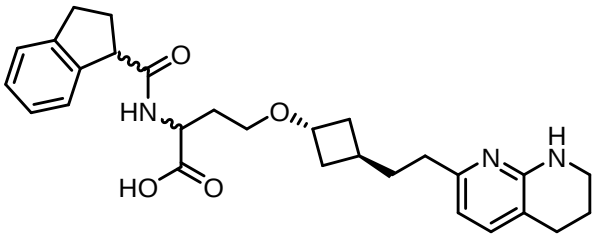
N-(3-ciano-2,2-dimetilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-ciano-2,2-dimetilpropanoico. LCMS teórica m/z = 443,3. [M+H]+, encontrada 443,3.

Ejemplo 109, compuesto 77



N-pivaloil-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado usando el Esquema general D-2 comenzando con el Isómero D2 usando el Procedimiento general I con ácido piválico. LCMS teórica m/z = 418,3. [M+H]+, encontrada 418,3.

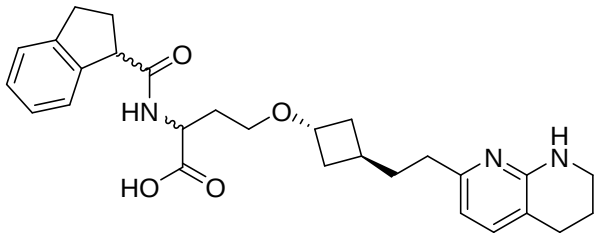
Ejemplo 110, compuesto 78



N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxílico, y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el

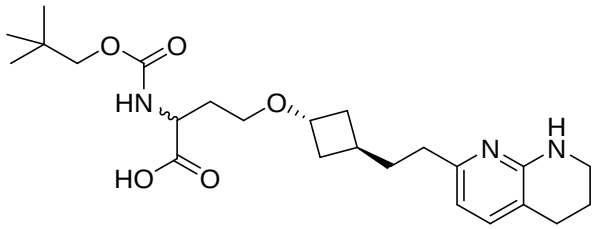
primer isómero de elución como un solo enantiómero. LCMS teórica m/z = 478,3. [M+H]+, encontrada 478,3.

Ejemplo 111, compuesto 78



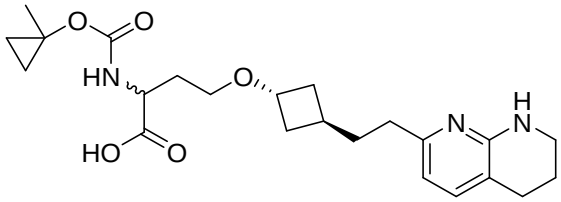
N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxílico, y el Procedimiento general N para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución como un solo enantiómero. LCMS teórica m/z = 478,3. [M+H]+, encontrada 478,2.

Ejemplo 112, compuesto 79



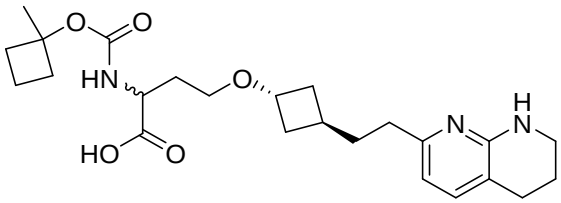
N-((neopentiloxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con cloroformiato de neopentilo. LCMS teórica m/z = 448,3. [M+H]+, encontrada 448,3.

Ejemplo 113, compuesto 80



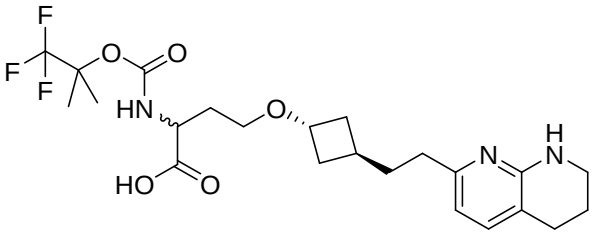
N-((1-metilciclopropoxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general J con 1-metilciclopropan-1-ol, el Procedimiento general K, y el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 432,3. [M+H]+, encontrada 432,2.

Ejemplo 114, compuesto 81



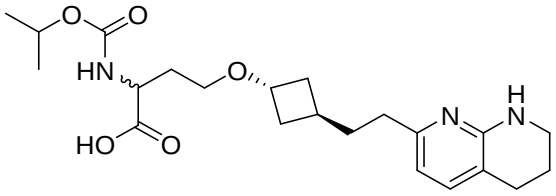
N-((1-metilciclobutoxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general J con 1-metilciclobutan-1-ol, el Procedimiento general K, y el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 446,3. $[M+H]^+$, encontrada 446,3.

Ejemplo 115, compuesto 82



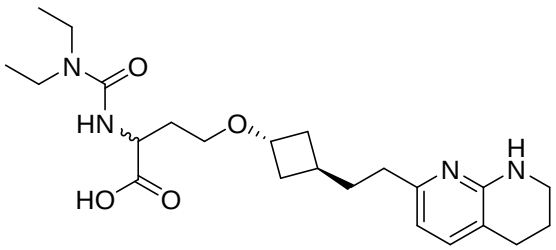
O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)oxi)carbonil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general J con 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol, el Procedimiento general K, y el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 488,2. [M+H]+, encontrada 488,2.

Ejemplo 116, compuesto 83



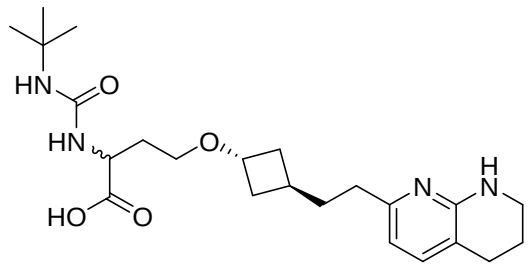
N-(isopropoxicarbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con cloroformiato de isopropilo. LCMS teórica m/z = 420,3. [M+H]+, encontrada 420,2.

Ejemplo 117, compuesto 84



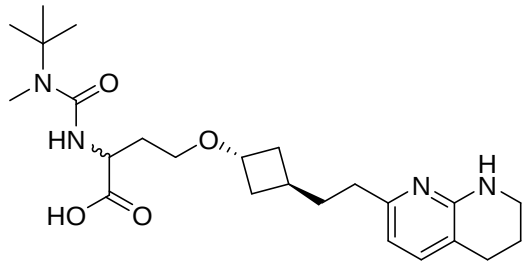
N-(dietilcarbamoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general H con cloruro de dietilcarbamoilo. LCMS teórica m/z = 433,3. [M+H]+, encontrada 433,3.

Ejemplo 118, compuesto 85



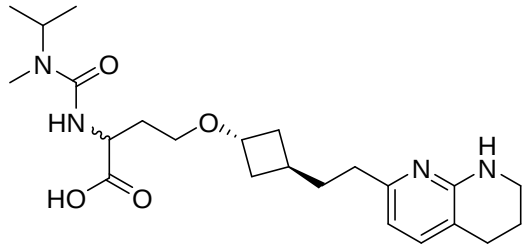
N-(terc-butilcarbamoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, el Procedimiento general G con terc-butilamina, y el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 433,3. [M+H]+, encontrada 433,3.

Ejemplo 119, compuesto 86



N-(terc-butil(metil)carbamoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, el Procedimiento general G con N,2-dimetilpropan-2-amina, y el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 447,3. [M+H]+, encontrada 447,3.

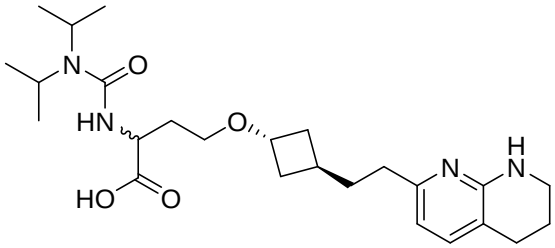
Ejemplo 120, compuesto 87



N-(isopropil(metil)carbamoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el

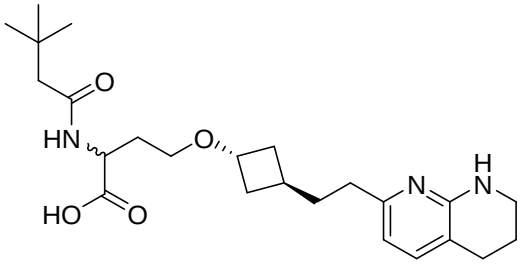
Procedimiento general D, el Procedimiento general G con N-metilpropan-2-amina, y el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 433,3. [M+H]+, encontrada 433,3.

Ejemplo 121, compuesto 88



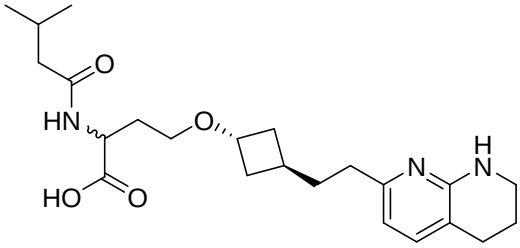
N-(diisopropilcarbamoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, el Procedimiento general G con diisopropilamina, y el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 461,3. [M+H]+, encontrada 461,3.

Ejemplo 122, compuesto 89



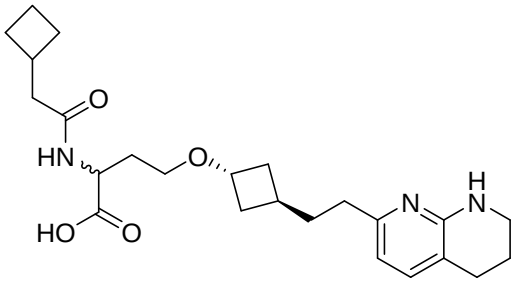
N-(3,3-dimetilbutanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3,3-dimetilbutanoico. LCMS teórica m/z = 432,3. [M+H]+, encontrada 432,3.

Ejemplo 123, compuesto 90



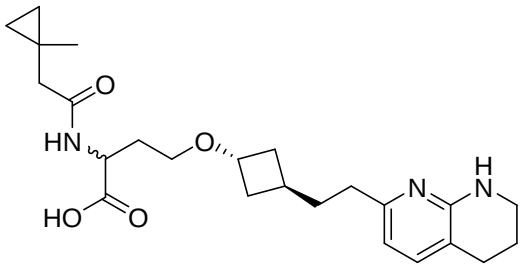
N-(3-metilbutanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-metilbutanoico. LCMS teórica m/z = 418,3. [M+H]+, encontrada 418,3.

Ejemplo 124, compuesto 91



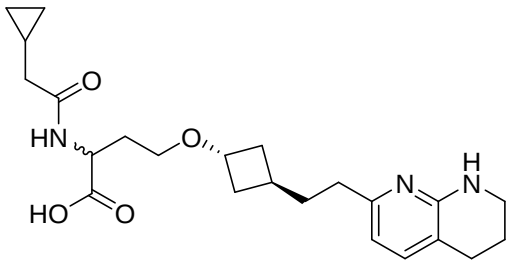
N-(2-ciclobutilacetil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-ciclobutilacético. LCMS teórica m/z = 430,3. [M+H]+, encontrada 430,3.

Ejemplo 125, compuesto 92



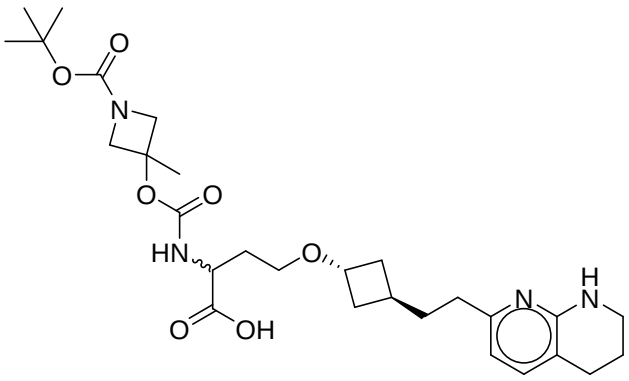
N-(2-(1-metilciclopropil)acetil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-(1-metilciclopropil)acético. LCMS teórica m/z = 430,3. [M+H]+, encontrada 430,3.

Ejemplo 126, compuesto 93



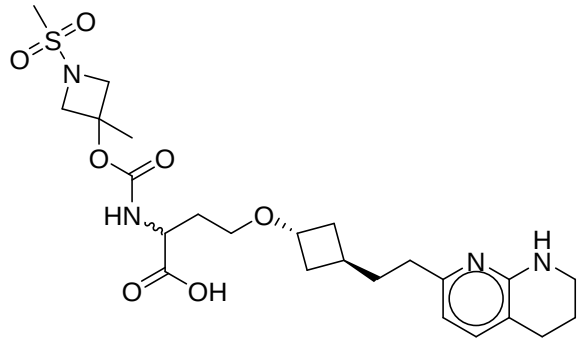
N-(2-ciclopropilacetil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-ciclopropilacético. LCMS teórica m/z = 416,3. [M+H]+, encontrada 416,3.

Ejemplo 127, compuesto 94



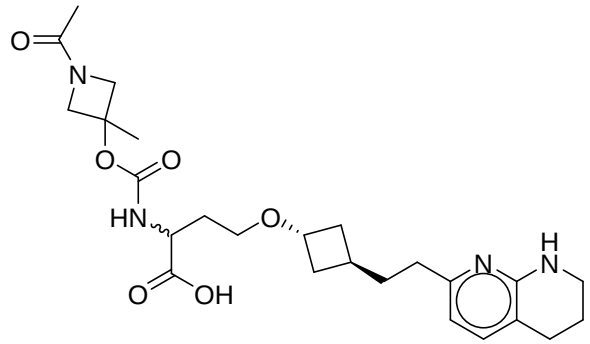
N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil-3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)-3-metilazetidina-1-carboxilato (preparado usando el Procedimiento general J con terc-butil 3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxilato), y Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 547,31. [M+H]+, encontrada 547,3.

Ejemplo 128, compuesto 95



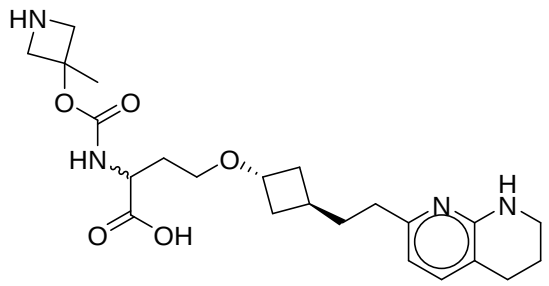
N-(((3-metil-1-(metilsulfonil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil-3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)-3-metilazetidina-1-carboxilato (preparado usando el Procedimiento general J con terc-butil 3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxilato), Procedimiento general D, Procedimiento general M, luego Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 525,24. [M+H]+, encontrada 525,2.

Ejemplo 129, compuesto 96



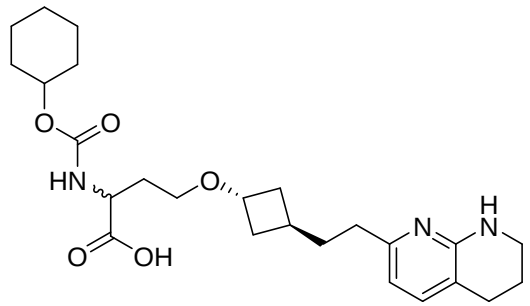
N-(((1-acetil-3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil-3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)-3-metilazetidina-1-carboxilato (preparado usando el Procedimiento general J con terc-butil 3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxilato), Procedimiento general D, Procedimiento general L, luego Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 489,27. [M+H]+, encontrada 489,3.

Ejemplo 130, compuesto 97



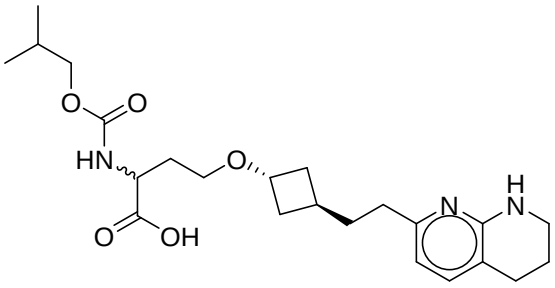
N-(((3-metilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil-3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)-3-metilazetidina-1-carboxilato (preparado usando el Procedimiento general J con terc-butil 3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carboxilato), Procedimiento general D, luego Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 447,26. [M+H]+, encontrada 447,3.

Ejemplo 131, compuesto 98



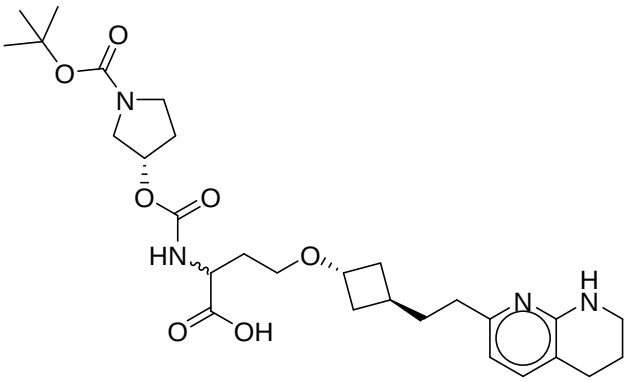
N-((ciclohexiloxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con cloroformiato de ciclohexilo. LCMS teórica m/z = 460,28. $[M+H]^+$, encontrada 460,3.

Ejemplo 132, compuesto 99



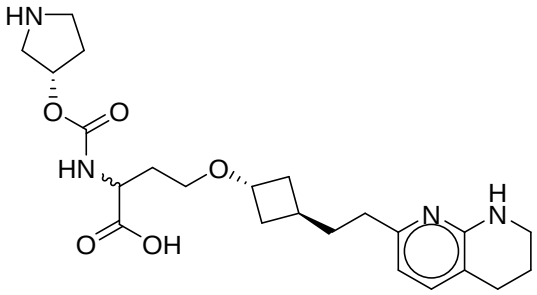
N-(isobutoxicarbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con cloroformiato de isobutilo. LCMS teórica m/z = 434,27. [M+H]+, encontrada 434,3.

Ejemplo 133, compuesto 100



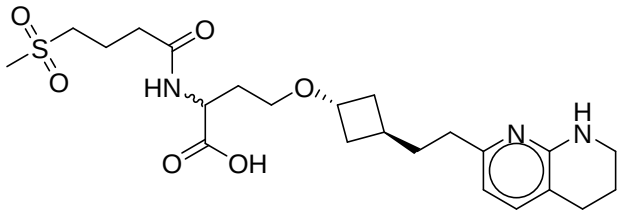
N-((((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil (S)-3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (preparado usando el Procedimiento General J con terc-butil (S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato), luego Procedimiento General N. LCMS teórica m/z = 547,31. [M+H]+, encontrada 547,3.

Ejemplo 134, compuesto 101



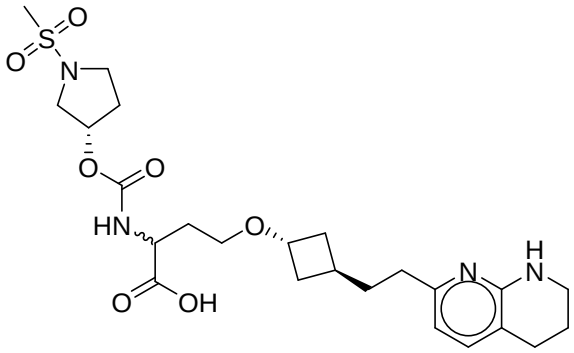
N-((((S)-pirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil (S)-3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (preparado usando el Procedimiento General J con terc-butil (S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato), Procedimiento general D, luego Procedimiento General N. LCMS teórica m/z = 447,26. [M+H]+, encontrada 447,3.

Ejemplo 135, compuesto 102



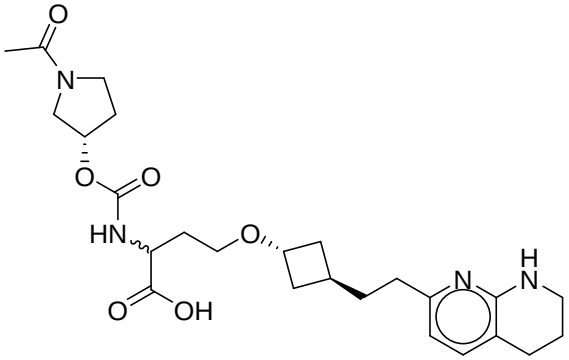
N-(4-(metilsulfonil)butanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-(metilsulfonil)butanoico. LCMS teórica m/z = 482,23. [M+H]+, encontrada 482,2.

Ejemplo 136, compuesto 103



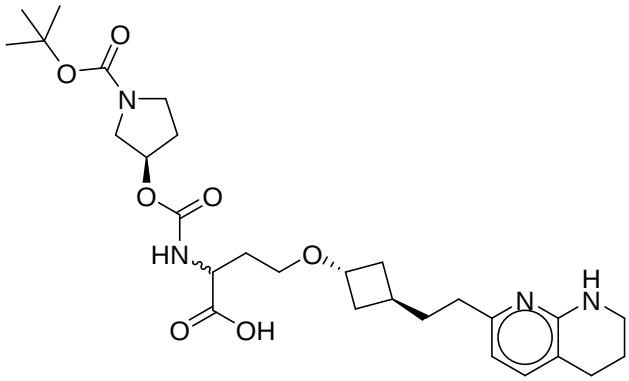
N-((((S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil (S)-3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (preparado usando Procedimiento general J con terc-butil (S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato), Procedimiento general D, Procedimiento general M, luego Procedimiento General N. LCMS teórica m/z = 525,24. [M+H]+, encontrada 525,2.

Ejemplo 137, compuesto 104



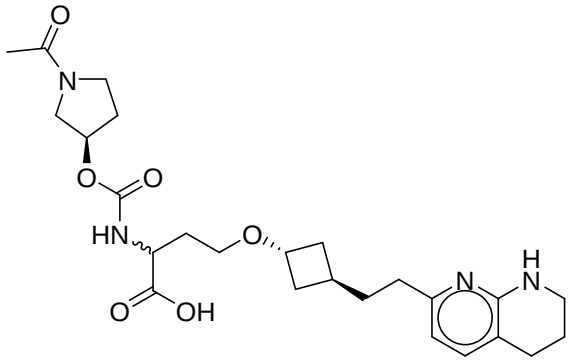
N-((((S)-1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil (S)-3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (preparado usando el Procedimiento General J con terc-butil (S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato), Procedimiento general D, Procedimiento general L, luego Procedimiento General N. LCMS teórica m/z = 489,27. [M+H]+, encontrada 489,3.

Ejemplo 138, compuesto 100



N-((((R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil (R)-3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (preparado usando el Procedimiento general J con terc-butil (R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato), luego Procedimiento General N. LCMS teórica m/z = 547,31. [M+H]+, encontrada 547,3.

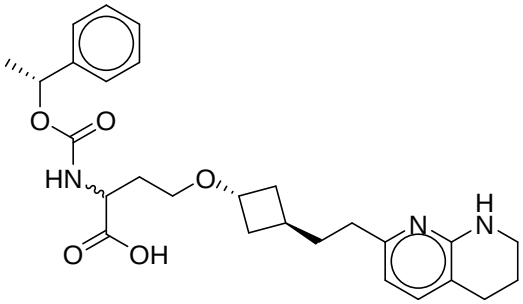
Ejemplo 139, compuesto 104



N-((((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil (R)-3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato (preparado usando Procedimiento general J con terc-butil (R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato),

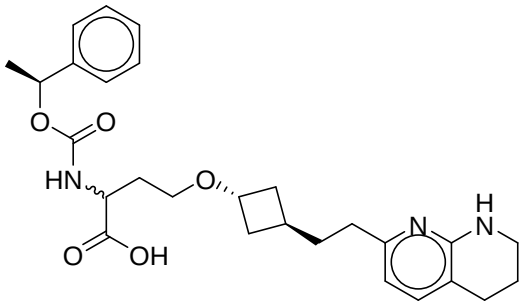
Procedimiento general D, Procedimiento general L, luego Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 489,27. [M+H]+, encontrada 489,3.

Ejemplo 140, compuesto 105



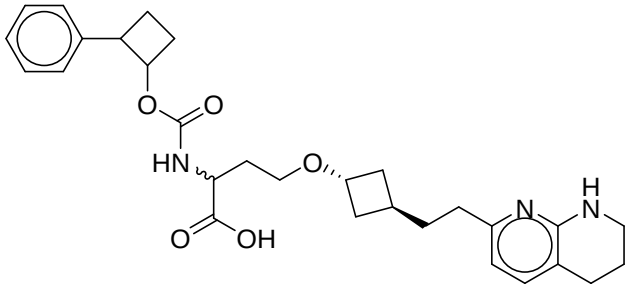
N-(((R)-1-feniletoxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general K con carbonato de (R)-2,5-dioxopirrolidin-1-il (1-feniletil) (preparado usando el Procedimiento general J con (R)-1-feniletan-1-ol). LCMS teórica m/z = 482,27. [M+H]+, encontrada 482,3.

Ejemplo 141, compuesto 105



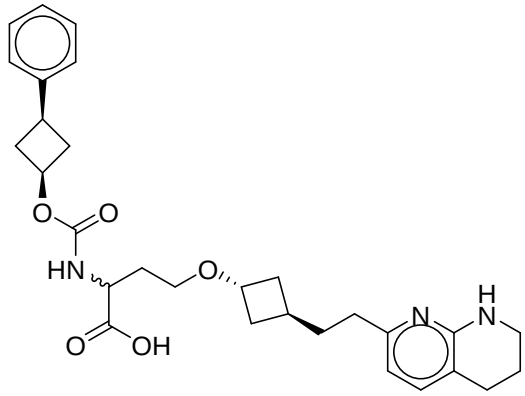
N-(((S)-1-feniletoxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general K con carbonato de (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-il (1-feniletil) (preparado usando el Procedimiento general J con (S)-1-feniletan-1-ol). LCMS teórica m/z = 482,27. [M+H]+, encontrada 482,3.

Ejemplo 142, compuesto 106



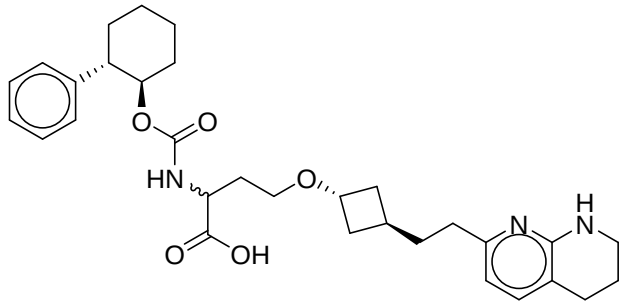
N-((2-fenilciclobutoxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general K con carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il (2-fenilciclobutil) (preparado usando el Procedimiento general J con 2-fenilciclobutan-1-ol). LCMS teórica m/z = 508,28. [M+H]+, encontrada 508,3.

Ejemplo 143, compuesto 107



N-((cis-3-fenilciclobutoxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general K con carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il ((1S,3S)-3-fenilciclobutil) (preparado usando el Procedimiento general J con (1S,3S)-3-fenilciclobutan-1-ol). LCMS teórica m/z = 508,28. [M+H]+, encontrada 508,3.

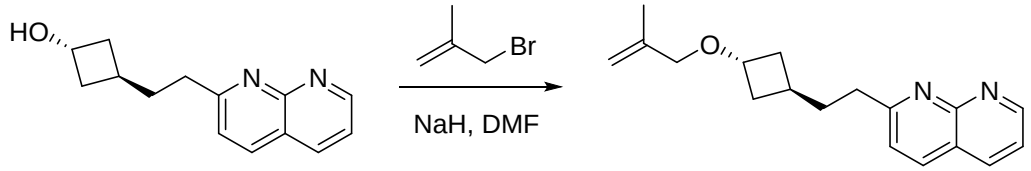
Ejemplo 144, compuesto 108



N-((((1R,2S)-2-fenilciclohexil)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general K con carbonato de 2,5-dioxopirrolidin-1-il ((1R,2S)-2-fenilciclohexil) (preparado usado Procedimiento general J con (1R,2S)-2-fenilciclohexan-1-ol). LCMS teórica m/z = 536,31. [M+H]+, encontrada 536,3.

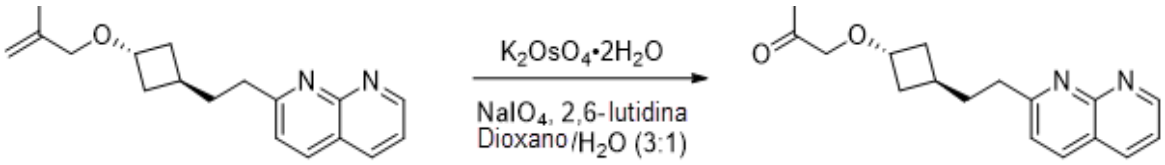
Ejemplo 145, compuesto 109

SÍntesis de ***ácido trans-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoico*** *y* ***ácido cis-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoico*** *(racemato)*

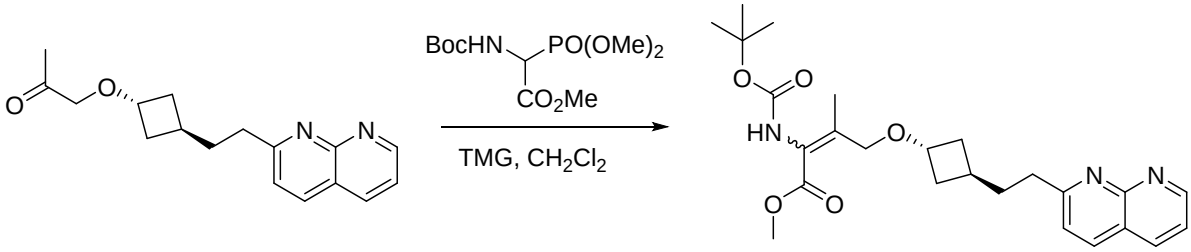


2-(2-((1R,3S)-3-((2-metilalil)oxi)ciclobutil)etil)-1,8-naftiridina. A una suspensión de hidruro de sodio (60 % en peso dispersión en aceite mineral, 64 mg, 1,59 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C se le agregó (1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutan-1-ol (302 mg, 1,32 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos adicionales. A esto se le agregó luego 3-bromo-2-metilprop-1-eno (357 mg, 2,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con sat. ac. $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se

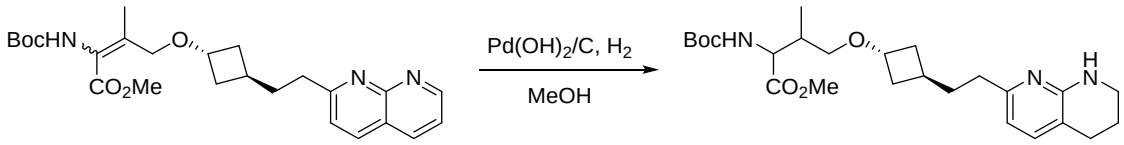
concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar 2-(2-((1R,3S)-3-((2-metilalil)oxi)ciclobutil)etil)-1,8-naftiridina.



1-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)propan-2-ona. A una mezcla de 2-(2-((1R,3S)-3-((2-metilalil)oxi)ciclobutil)etil)-1,8-naftiridina (174 mg, 0,62 mmol) en 3:1 Dioxano/H_2O (3 ml) se le agregó 2,6-lutidina (132 mg, 1,23 mmol), $NaIO_4$ (527 mg, 2,46 mmol), luego $K_2OsO4•2H_2O$ (11 mg, 0,03 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para dar 1-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)propan-2-ona.

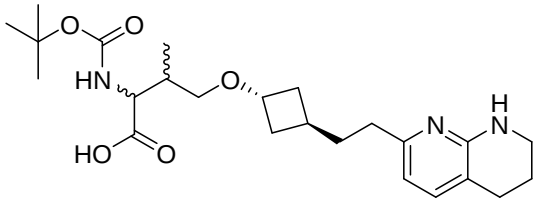


4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbut-2-enoato de metilo. A una solución de 1-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)propan-2-ona (175 mg, 0,62 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le agregó 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (366 mg, 1,23 mmol), luego 1,1,3,3-tetrametilguanidina (142 mg, 1,23 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 40 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para obtener 4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbut-2-enoato de metilo.



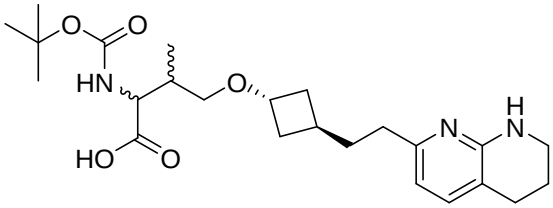
2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoato de metilo. A un matraz que contiene 4-((1S,3R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbut-2-enoato de metilo (148 mg, 0,32 mmol) se cargó $Pd(OH)_2/C$ (20 % en peso sobre carbono, 30 mg) y la mezcla se evacuó y se rellenó con gas H_2 durante 3 ciclos y después se agitó en una atmósfera de H_2 durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para obtener 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoato de metilo.

Ejemplo 145a, compuesto 109



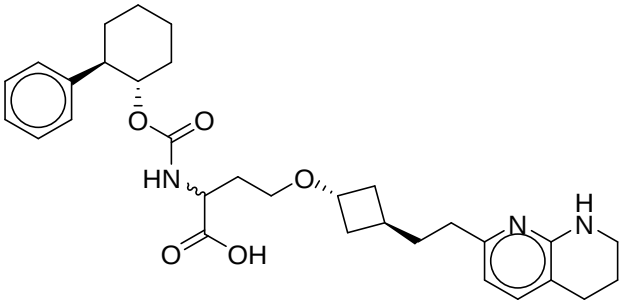
Ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoico. Preparado comenzando con metilo 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoato luego usando el Procedimiento General N mediante el cual se aisló una mezcla racémica del compuesto del título como el segundo isómero de elución mediante HPLC de fase inversa preparativa. LCMS teórica m/z = 448,28. [M+H]+, encontrada 448,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 145a se asignó posteriormente como ácido (2S,3S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoico.

Ejemplo 145b, compuesto 109



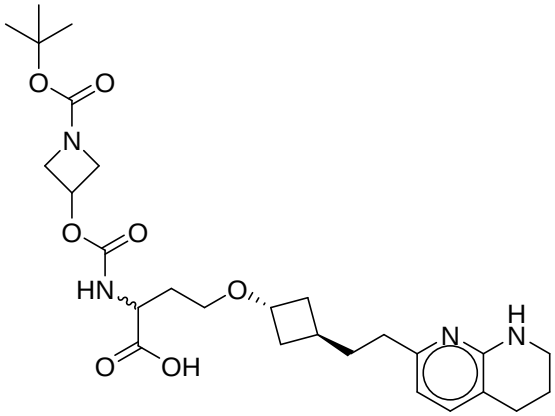
Ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoico. Preparado comenzando con metilo 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoato luego usando el Procedimiento General N mediante el cual se aisló una mezcla racémica del compuesto del título como el primer pico de elución mediante HPLC de fase inversa preparativa. LCMS teórica m/z = 448,28. [M+H]+, encontrada 448,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 145b se asignó posteriormente como ácido (2S,3R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metil-4-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutoxi)butanoico (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

Ejemplo 146, compuesto 108



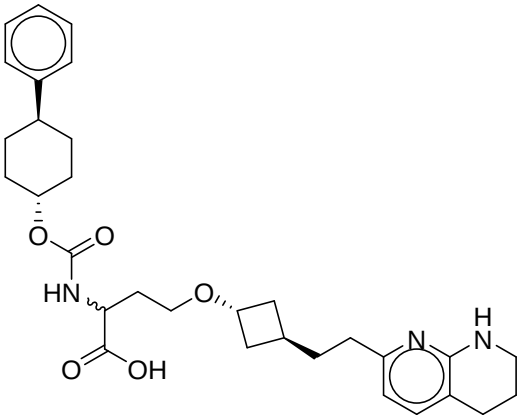
N-((((1S,2R)-2-fenilciclohexil)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general K con 2,5-dioxopirrolidin-1-il((1S, 2R)-2-fenilciclohexil)carbonato (preparado usando el Procedimiento general J con (1S,2R)-2-fenilciclohexan-1-ol). LCMS teórica m/z = 536,31. [M+H]+, encontrada 536,3.

Ejemplo 147, compuesto 110



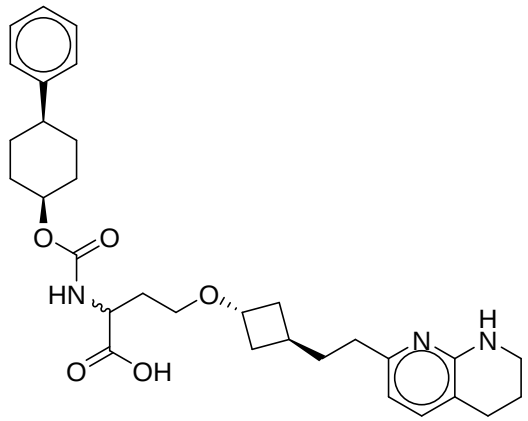
N-(((1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil 3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)azetidin-1-carboxilato (preparado usando Procedimiento general J con terc-butil 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato), luego Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 533,30. [M+H]+, encontrada 533,3.

Ejemplo 148, compuesto 111



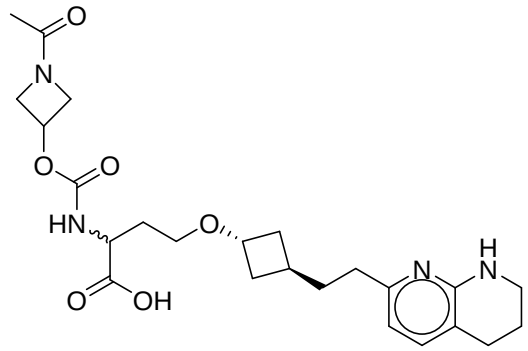
N-(((trans-4-fenilciclohexil)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general K con 2,5-dioxopirrolidin-1-il (trans-4-fenilciclohexil) carbonato (preparado usando el Procedimiento general J con trans-4-fenilciclohexan-1-ol). LCMS teórica m/z = 536,31. [M+H]+, encontrada 536,3.

Ejemplo 149, compuesto 111



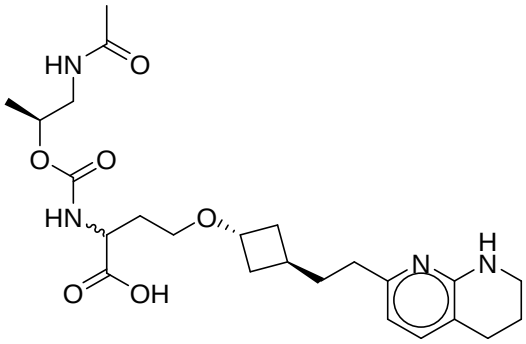
N-(((cis-4-fenilciclohexil)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general K con 2,5-dioxopirrolidin-1-il (cis-4-fenilciclohexil) carbonato (preparado usando el Procedimiento general J con cis-4-fenilciclohexan-1-ol). LCMS teórica m/z = 536,31. [M+H]+, encontrada 536,3.

Ejemplo 150, compuesto 112



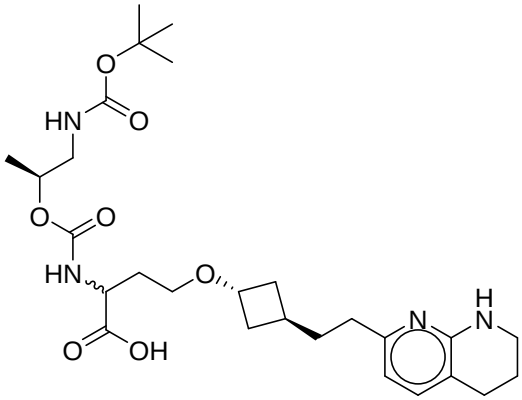
N-(((1-acetilazetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil 3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)azetidin-1-carboxilato (preparado usando el Procedimiento general J con terc-butil 3-hidroxiazetidin-1-carboxilato), Procedimiento general D, Procedimiento general L, luego Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 475,26. [M+H]+, encontrada 475,3.

Ejemplo 151, compuesto 113



N-((((S)-1-acetamidopropan-2-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil (S)-(2-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)propil)carbamato (preparado usando el Procedimiento general J con terc-butil (S)-(2-hidroxipropil)carbamato), Procedimiento general D, Procedimiento general L, luego el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 477,27. [M+H]+, encontrada 477,3.

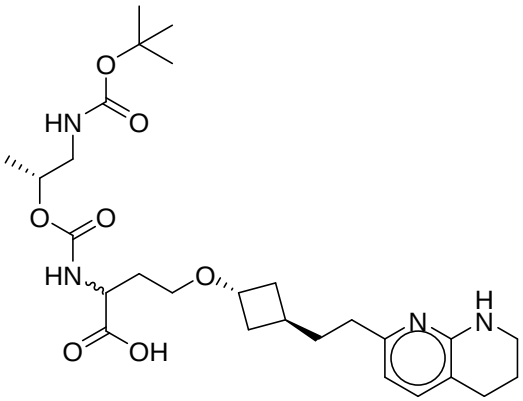
Ejemplo 152, compuesto 114



N-((((S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se utilizó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil (S)-(2-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)propil)carbamato (preparado

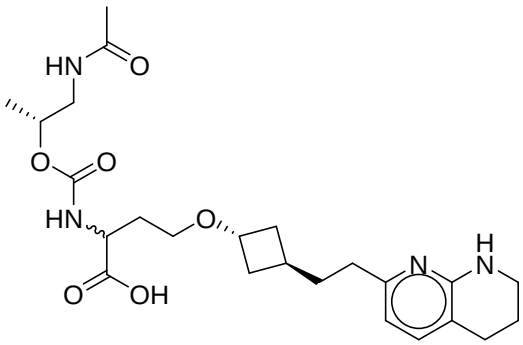
usando el Procedimiento general J con terc-butil (S)-(2-hidroxipropil)carbamato), luego el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 535,31. [M+H]+, encontrada 535,3.

Ejemplo 153



N-((((R)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil (R)-(2-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)propil)carbamato (preparado usando el Procedimiento general J con terc-butil (R)-(2-hidroxipropiil)carbamato), luego el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 535,31. [M+H]+, encontrada 535,3.

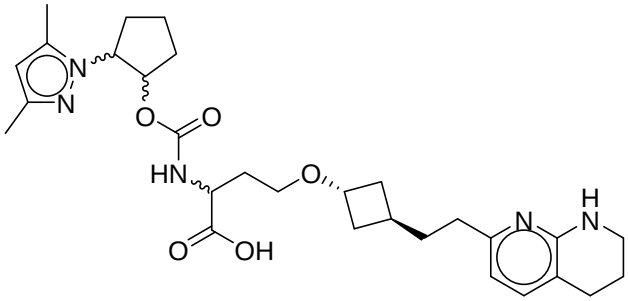
Ejemplo 154, compuesto 113



N-((((R)-1-acetamidopropan-2-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil (R)-(2-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)propil)carbamato (preparado usando el

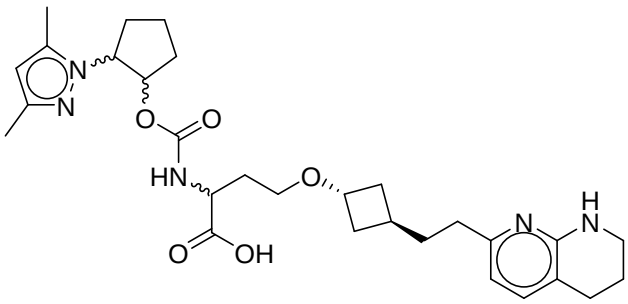
Procedimiento general J con terc-butil (R)-(2-hidroxipropiil)carbamato), Procedimiento general D, Procedimiento general L, luego el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 477,27. [M+H]+, encontrada 447,3.

Ejemplo 155a, compuesto 115



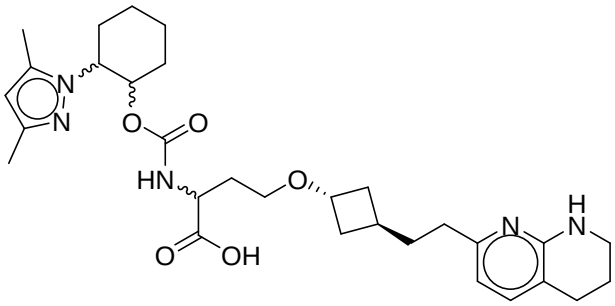
N-((((trans)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentil)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con trans-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentil (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (racémico, preparado usando el Procedimiento general J con trans-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentan-1-ol), luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en el ciclopentano. LCMS teórica m/z = 540,32. [M+H]+, encontrada 540,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 155a se asignó posteriormente como N-((((1R,2R)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentil)oxi) carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

Ejemplo 155b, compuesto 115



N-((((trans)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentil)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con trans-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentil (2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (racémico, preparado usando el Procedimiento general J con trans-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentan-1-ol), luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en el ciclopentano. LCMS teórica m/z = 540,32. [M+H]+, encontrada 540,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 155b se asignó posteriormente como N-((((1S,2S)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclopentil)oxi) carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

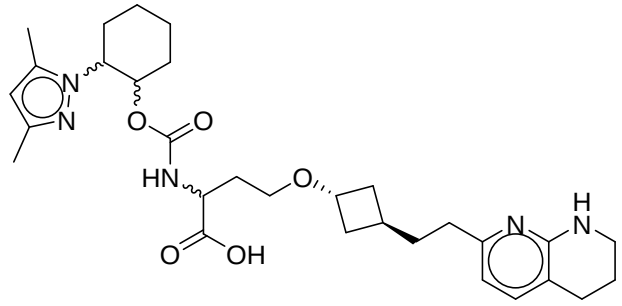
Ejemplo 156a, compuesto 116



N-((((trans)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con trans-2-

(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato (racémico, preparado usando el Procedimiento general J con trans-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ol), luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en el ciclohexano. LCMS teórica m/z = 554,33. [M+H]+, encontrada 554,4. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 156a se asignó posteriormente como N-((((1R,2R)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)oxi)carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

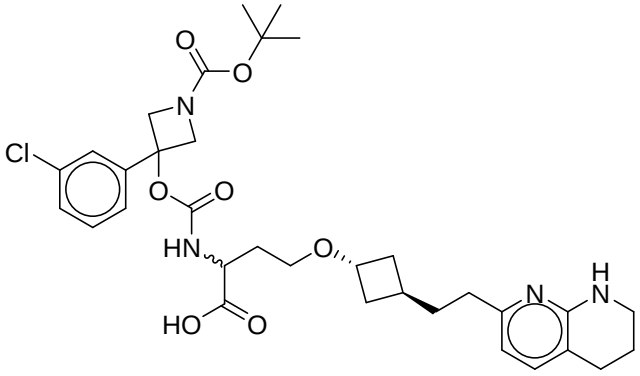
Ejemplo 156b, compuesto 116



N-((((trans)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con trans-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil (2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato (racémico, preparado usando el Procedimiento general J con trans-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexan-1-ol), luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en el ciclohexano. LCMS teórica m/z = 554,33. [M+H]+, encontrada 554,4. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 156b se asignó posteriormente como N-((((1S,2S)-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-yl)ciclohexil)oxi)carbonil)-

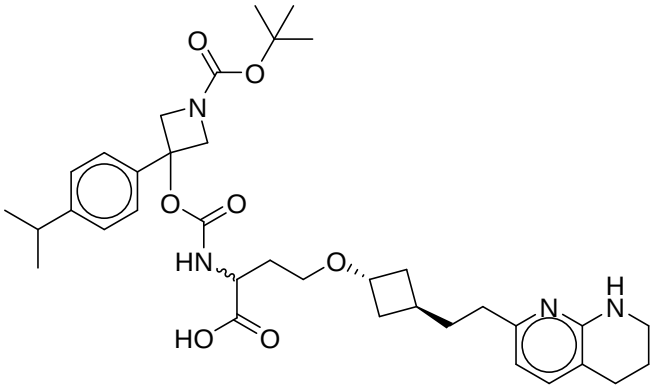
O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

Ejemplo 157, compuesto 117



N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-(3-clorofenil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se utilizó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con 3-(3-clorofenil)-3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)azetidin-1-carboxilato (preparado usando el Procedimiento general J con terc-butil 3-(3-clorofenil)-3-hidroxiazetidin-1-carboxilato), luego el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 643,29. [M+H]+, encontrada 643,3.

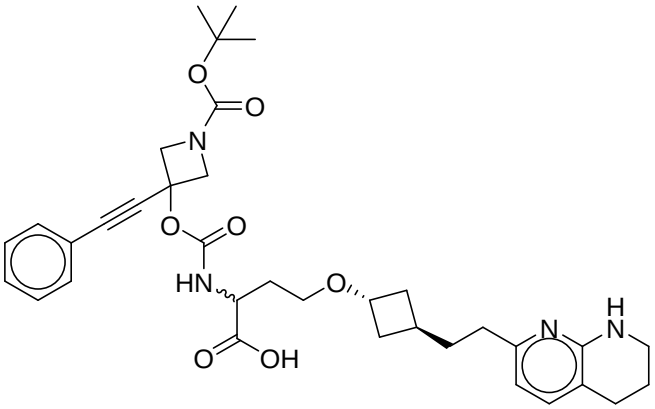
Ejemplo 158, compuesto 118



N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-(4-isopropilfenil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento

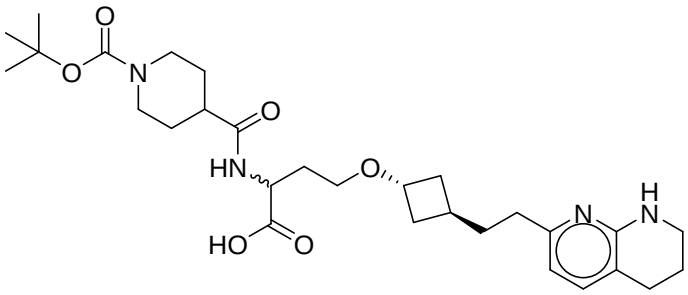
general K con terc-butil 3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)-3-(4-isopropilfenil)azetidin-1-carboxilato (preparado usando el Procedimiento general J con terc-butil 3-hidroxi-3-(4-isopropilfenil)azetidin-1-carboxilato), luego Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 651,38. [M+H]+, encontrada 651,4.

Ejemplo 159, compuesto 119



N-(((1-(terc-butoxicarbonil)-3-(feniletinil)azetidin-3-il)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con terc-butil 3-((((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)-3-(feniletinil)azetidin-1-carboxilato (preparado usando Procedimiento general J con terc-butil 3-hidroxi-3-(feniletinil)azetidin-1-carboxilato), luego el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 633,33. [M+H]+, encontrada 633,4.

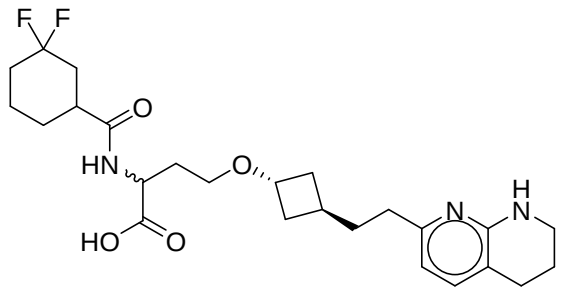
Ejemplo 160, compuesto 120



N-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en

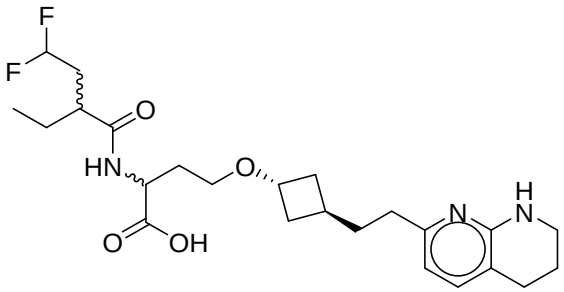
el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 545,33. [M+H]+, encontrada 545,3.

Ejemplo 161, compuesto 121



N-(3,3-difluorociclohexane-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3,3-difluorociclohexano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 480,27. [M+H]+, encontrada 480,3.

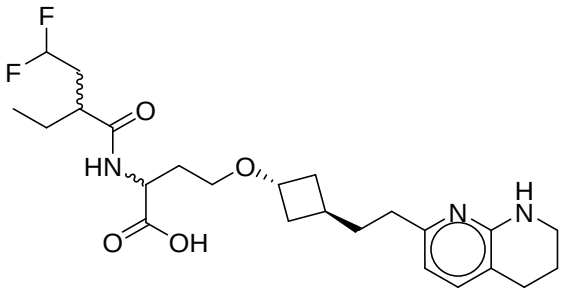
Ejemplo 162a, compuesto 122



N-(-2-etil-4,4-difluorobutanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-etil-4,4-difluorobutanoico, luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en la amida 2-etil-4,4-difluorobutanoico. LCMS teórica m/z = 468,27. [M+H]+, encontrada 468,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 162a se asignó posteriormente como N-((S)-2-etil-4,4-difluorobutanoil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-

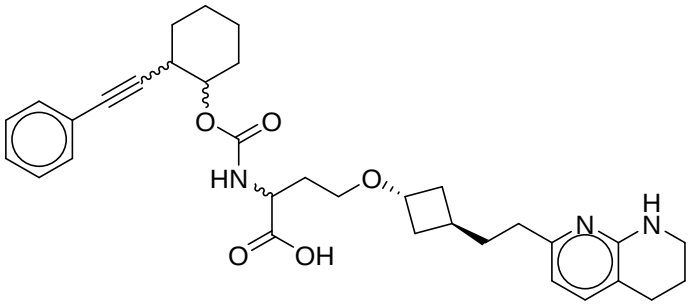
tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

Ejemplo 162b, compuesto 122



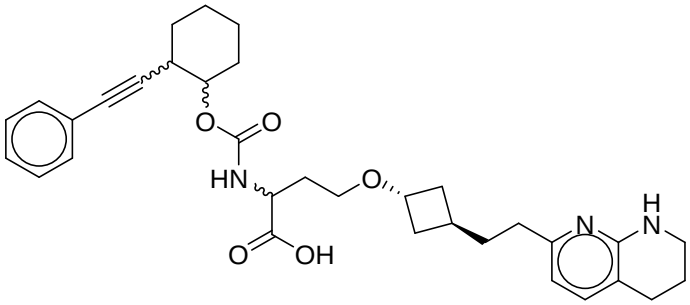
N-(-2-etil-4,4-difluorobutanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-etil-4,4-difluorobutanoico, luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en la amida 2-etil-4,4-difluorobutanoico. LCMS teórica m/z = 468,27. [M+H]+, encontrada 468,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 162a se asignó posteriormente como N-((R)-2-etil-4,4-difluorobutanoil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

Ejemplo 163a, compuesto 123



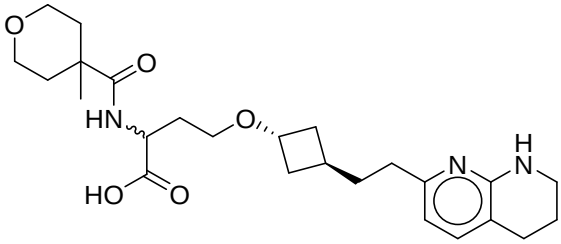
N-(((trans-2-(feniletinil)ciclohexil)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó

secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con 2,5-dioxopirrolidin-1-il trans-2-(feniletinil)ciclohexil) carbonato (preparado usando el Procedimiento general J con trans-2-(feniletinil)ciclohexan-1-ol), y el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como el primer isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en el ciclohexano. LCMS teórica m/z = 560,31. $[M+H]^+$, encontrada 560,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 163a se asignó posteriormente como N-((((1R,2S)-2-(feniletinil)ciclohexil)oxi)carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).



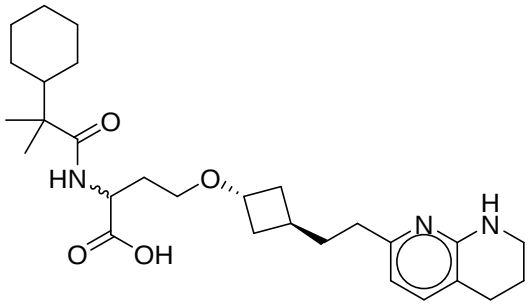
N-(((trans-2-(feniletinil)ciclohexil)oxi)carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general K con 2,5-dioxopirrolidin-1-il trans-2-(feniletinil)ciclohexil) carbonato (preparado usando el Procedimiento general J con trans-2-(feniletinil)ciclohexan-1-ol), luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como el segundo isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en el ciclohexano. LCMS teórica m/z = 560,31. $[M+H]^+$, encontrada 560,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 163b se asignó posteriormente como N-((((1S,2R)-2-(feniletinil)ciclohexil)oxi)carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

Ejemplo 164, compuesto 124



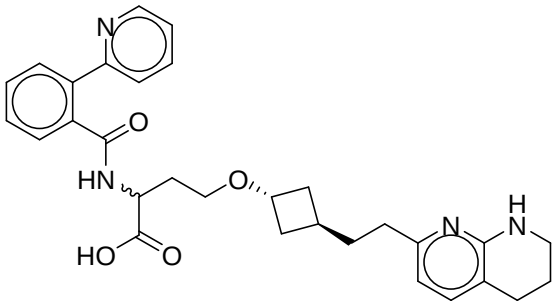
N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 460,28. $[M+H]^+$, encontrada 460,3.

Ejemplo 165, compuesto 125



N-(2-ciclohexil-2-metilpropanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-ciclohexil-2-metilpropanoico. LCMS teórica m/z = 486,33. [M+H]+, encontrada 486,3.

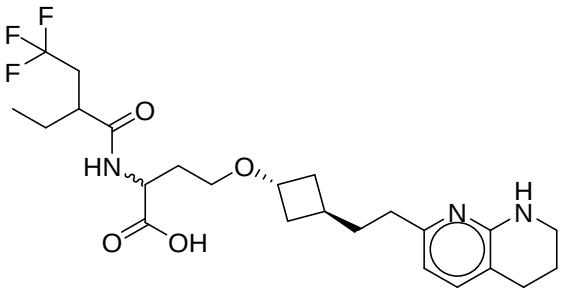
Ejemplo 166, compuesto 126



N-(2-(piridin-2-il)benzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2

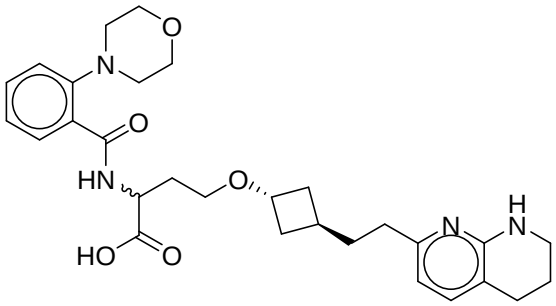
usando el Procedimiento general I con ácido 2-(piridin-2-il)benzoico. LCMS teórica m/z = 515,27. [M+H]+, encontrada 515,3.

Ejemplo 167, compuesto 127



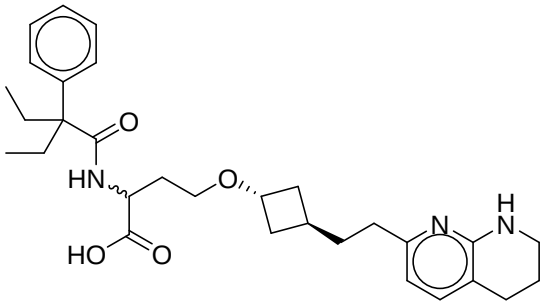
N-(2-etil-4,4,4-trifluorobutanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-etil-4,4,4-trifluorobutanoico. LCMS teórica m/z = 486,26. [M+H]+, encontrada 486,3.

Ejemplo 168, compuesto 128



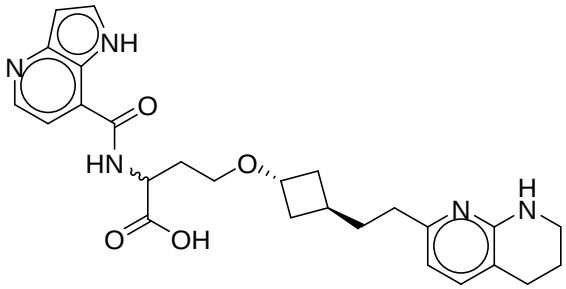
N-(2-morfolinobenzoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-morfolinobenzoico. LCMS teórica m/z = 523,29. [M+H]+, encontrada 523,3.

Ejemplo 169, compuesto 129



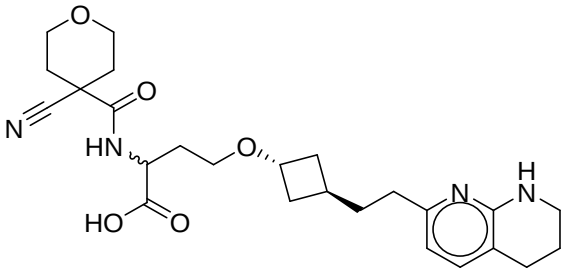
N-(2-etil-2-fenilbutanoil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-etil-2-fenilbutanoico. LCMS teórica m/z = 508,32. [M+H]+, encontrada 508,3.

Ejemplo 170, compuesto 130



N-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-carboxílico. LCMS teórica m/z = 478,25. [M+H]+, encontrada 478,4.

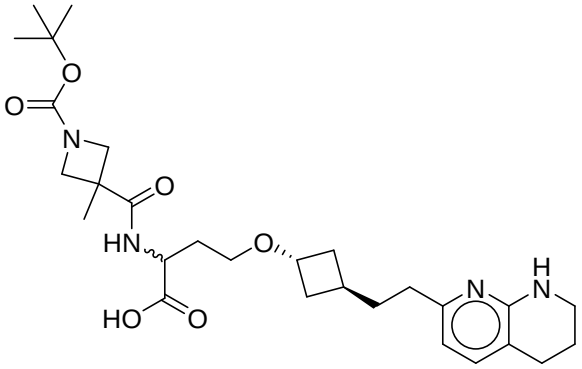
Ejemplo 171, compuesto 131



N-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema

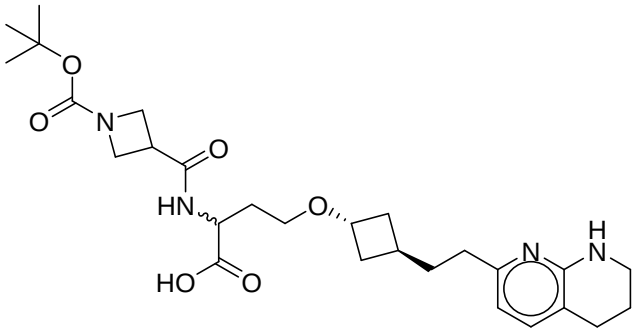
general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 471,26. [M+H]+, encontrada 471,3.

Ejemplo 172, compuesto 132



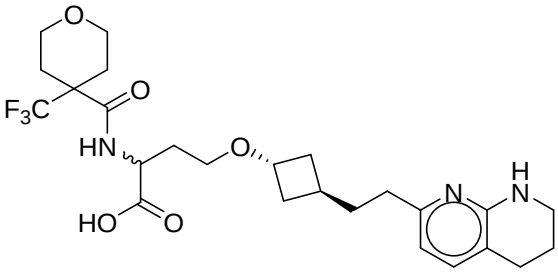
N-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidin-3-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilazetidin-3-carboxílico. LCMS teórica m/z = 531,32. [M+H]+, encontrada 531,3.

Ejemplo 173, compuesto 133



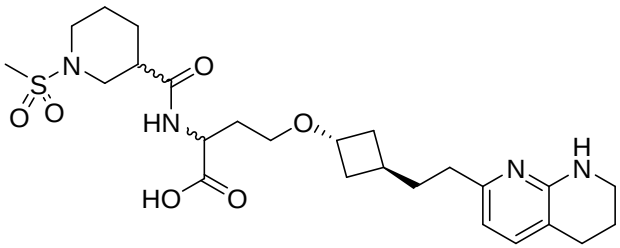
N-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-carboxílico. LCMS teórica m/z = 517,30. [M+H]+, encontrada 517,3.

Ejemplo 174, compuesto 134



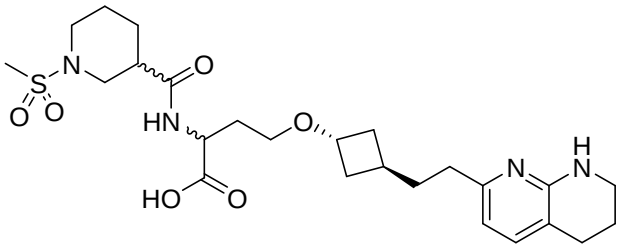
O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, luego Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 514,25. [M+H]+, encontrada 514,3.

Ejemplo 175a, compuesto 135



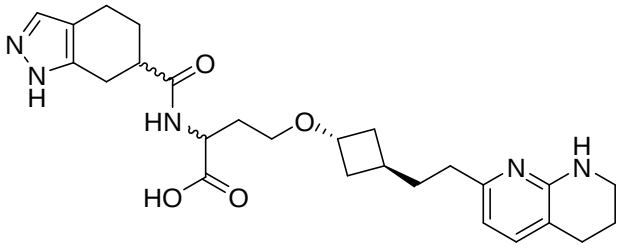
N-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(metilsulfonil)piperidina-3-carboxílico, luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en la piperidina. LCMS teórica m/z = 523,26. [M+H]+, encontrada 523,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 175a se asignó posteriormente como N-((R)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

Ejemplo 175b, compuesto 135



N-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(metilsulfonil)piperidina-3-carboxílico, luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en la piperidina. LCMS teórica m/z = 523,26. [M+H]+, encontrada 523,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 175b se asignó posteriormente como N-((S)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

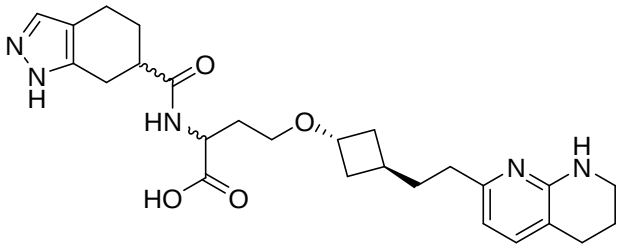
Ejemplo 176a, compuesto 136



O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carboxílico, luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en la ciclohexilpirazola. LCMS teórica m/z = 482,28. [M+H]+, encontrada 482,3. La estereoquímica absoluta del producto del

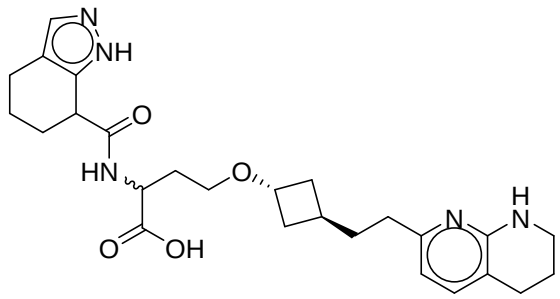
Ejemplo 176a se asignó posteriormente como O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

Ejemplo 176b, compuesto 136



O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carboxílico, luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para separar los diastereómeros como el segundo isómero de elución de estereoquímica absoluta desconocida en la ciclohexilpirazola. LCMS teórica m/z = 482,28. [M+H]+, encontrada 482,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 176b se asignó posteriormente como O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)cyclobutil)-N-((S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

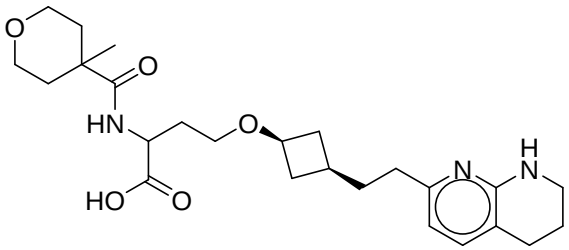
Ejemplo 177, compuesto 137



O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-carbonil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el

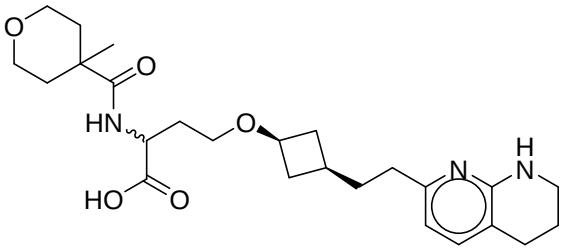
Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-7-carboxílico. LCMS teórica m/z = 482,28. [M+H]+, encontrada 482,3.

Ejemplo 178, compuesto 124



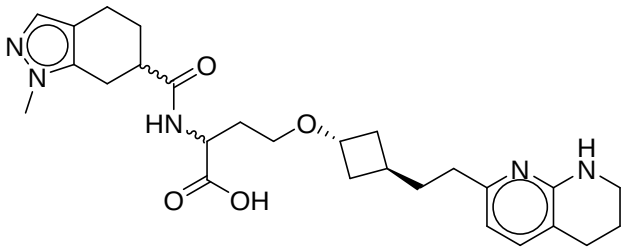
N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general B usando el Procedimiento general I con ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 460,28. $[M+H]^+$, encontrada 460,3.

Ejemplo 179, compuesto 124



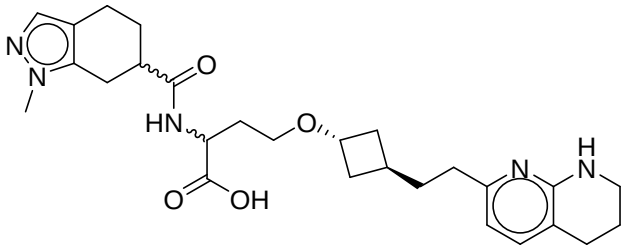
N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil) homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 460,3 $[M+H]^+$, encontrada 460,3.

Ejemplo 180a, compuesto 138



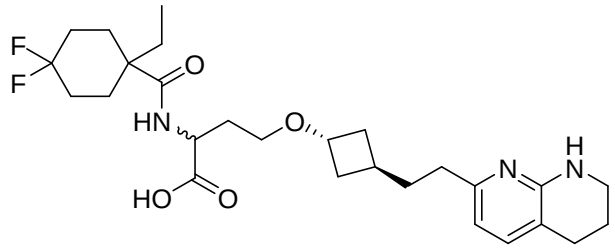
N-((R)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Se empleó el isómero D2 en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carboxílico, luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir la primera elución de dos diastereómeros como un solo estereoisómero. LCMS teórica m/z = 496,29. [M+H]+, encontrada 496,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 180a se asignó posteriormente como N-((R)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

Ejemplo 180b, compuesto 138



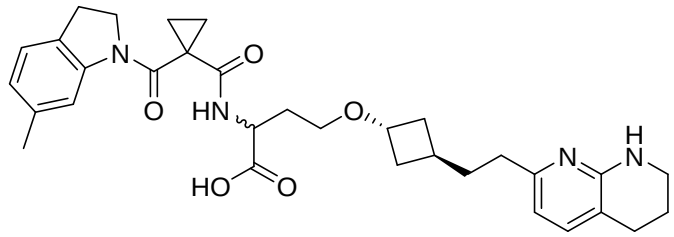
N-((S)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Se empleó el isómero D2 en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carboxílico, luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir la segunda elución de dos diastereómeros como un solo estereoisómero. LCMS teórica m/z = 496,29. [M+H]+, encontrada 496,3. La estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 180b se asignó posteriormente como N-((S)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina (véase la estructura en la FIG. 1, Tabla 2).

Ejemplo 181, compuesto 139



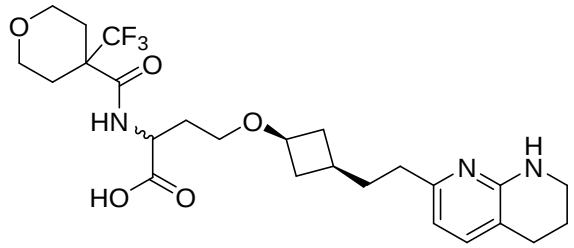
N-(1-etil-4,4-difluorociclohexan-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-etil-4,4-difluorociclohexano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 508,3. [M+H]+, encontrada 508,3.

Ejemplo 182, compuesto 140



N-(1-(6-metilindoline-1-carbonil)ciclopropan-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(6-metilindolina-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 561,3. [M+H]+, encontrada 561,3.

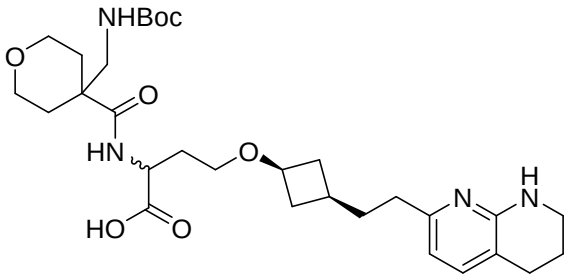
Ejemplo 183, compuesto 134



O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)homoserina. El isómero E2 se empleó

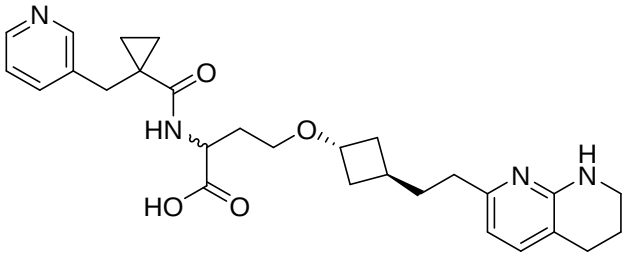
en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-trifluorometiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 514,2; [M+H]+, encontrada 514,2.

Ejemplo 184, compuesto 141



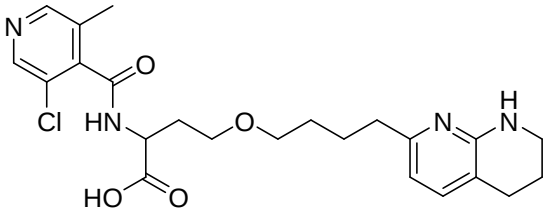
N-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 575,3; [M+H]+, encontrada 575,3.

Ejemplo 185, compuesto 142



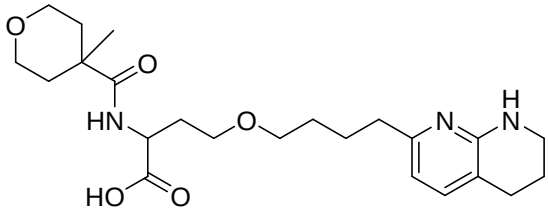
N-(1-(piridin-3-ilmetil)ciclopropan-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(piridin-3-ilmetil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 493,3. [M+H]+, encontrada 493,2.

Ejemplo 186, compuesto 143



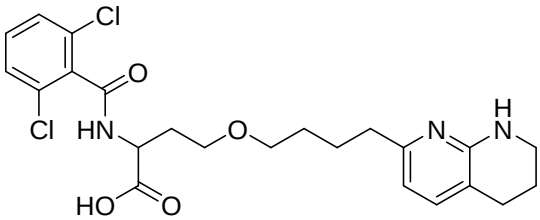
N-(3-cloro-5-metilisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-metilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 461,2; [M+H]+, encontrada 461,2.

Ejemplo 187, compuesto 144



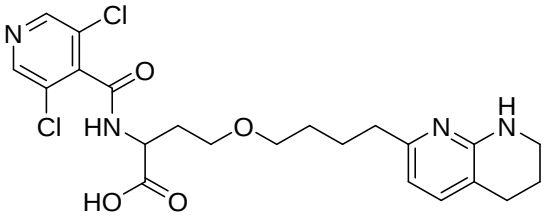
N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general C usando el Procedimiento general I con ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 434,3; [M+H]+, encontrada 434,3.

Ejemplo 188, compuesto 145



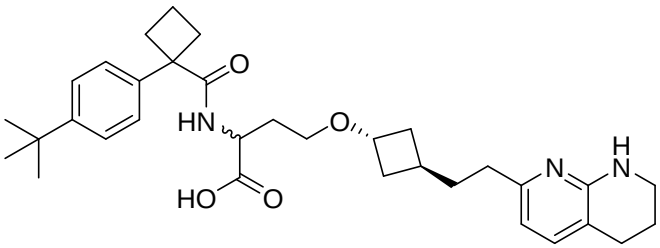
N-(2,6-diclorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema General C usando el Procedimiento General I con ácido 2,6-diclorobenzoico. LCMS teórica m/z = 480,1; [M+H]+, encontrada 480,2.

Ejemplo 189, compuesto 146



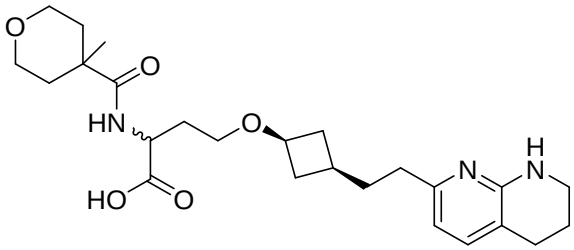
N-(3,5-dicloroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema General C usando el Procedimiento General I con ácido 3,5-dicloroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 481,1; [M+H]+, encontrada 481,2.

Ejemplo 190, compuesto 147



N-(1-(4-(terc-butil)fenil)ciclobutan-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(4-(terc-butil)fenil)ciclobutano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 548,3. [M+H]+, encontrada 548,3.

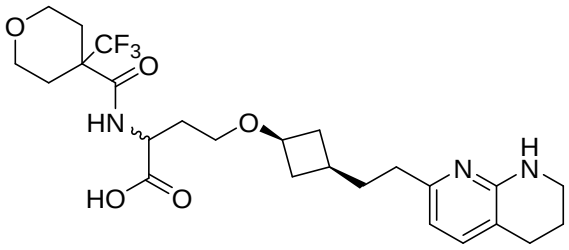
Ejemplo 191, compuesto 124



N-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E1 se empleó en el Esquema

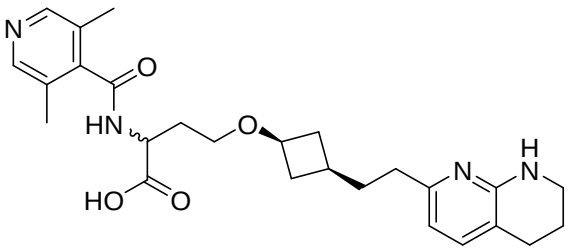
general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 460,3. $[M+H]^+$, encontrada 460,3.

Ejemplo 192, compuesto 134



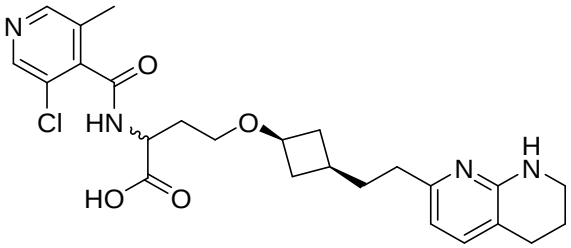
O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)homoserina. El isómero E1 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-(trifluorometil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 514,3. [M+H]+, encontrada 514,3.

Ejemplo 193, compuesto 148



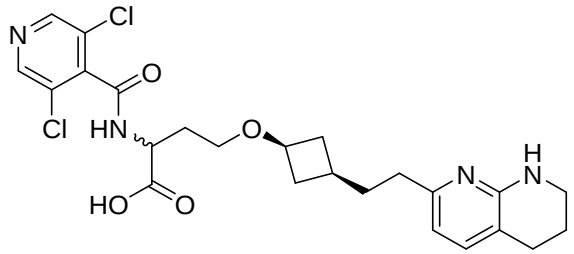
N-(3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E1 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3,5-dimetilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 467,3. [M+H]+, encontrada 467,3.

Ejemplo 194, compuesto 149



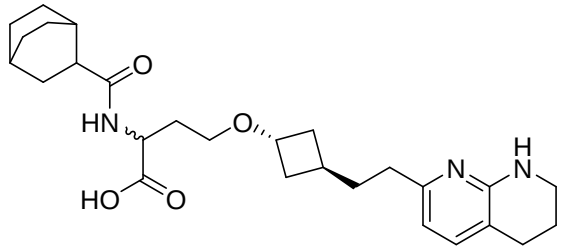
N-(3-cloro-5-metilisonicotinoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E1 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-metilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 487,2; [M+H]+, encontrada 487,2.

Ejemplo 195, compuesto 150



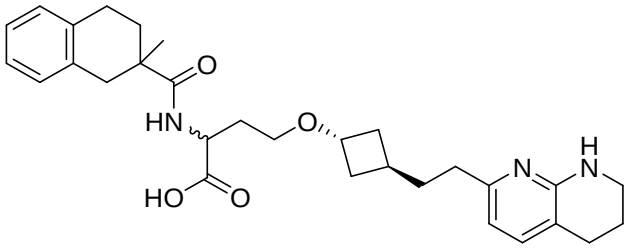
N-(3,5-dicloroisonicotinoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3,5-dicloroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 507,1; [M+H]+, encontrada 507,1.

Ejemplo 196, compuesto 151



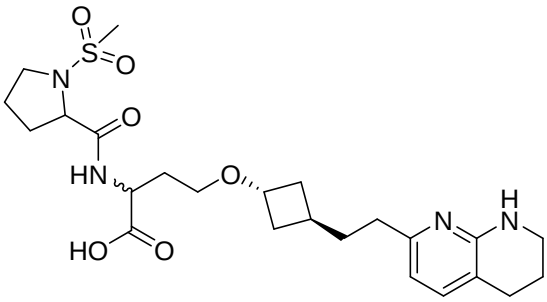
N-(biciclo[2.2.2]octan-2-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido biciclo[2.2.2]octano-2-carboxílico. LCMS teórica m/z = 470,3. [M+H]+, encontrada 470,3.

Ejemplo 197, compuesto 152



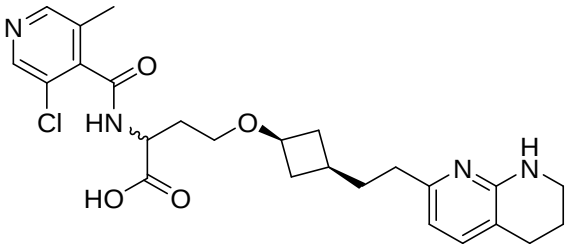
N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-carboxílico. LCMS teórica m/z = 430,27. [M+H]+, encontrada 430,3.

Ejemplo 198, compuesto 153



N-((metilsulfonil)prolil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con (metilsulfonil)prolina. LCMS teórica m/z = 509,2. [M+H]+, encontrada 509,3.

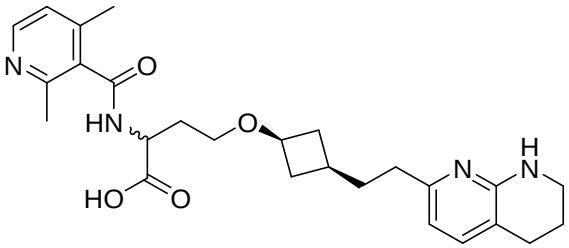
Ejemplo 199, compuesto 149



N-(3-cloro-5-metilisonicotinoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2

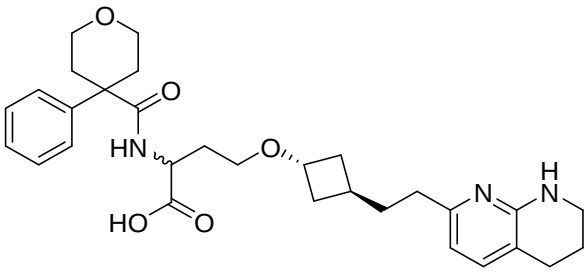
usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-metilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 487,2; [M+H]+, encontrada 487,2.

Ejemplo 200, compuesto 154



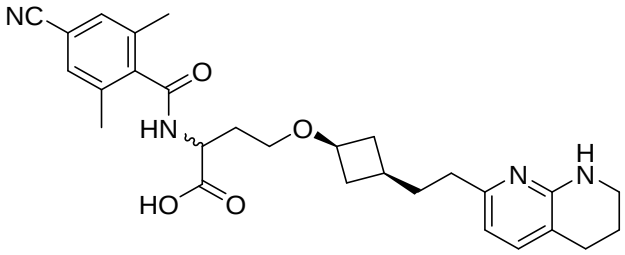
N-(2,4-dimetilnicotinoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,4-dimetilnicotínico. LCMS teórica m/z = 467,3; [M+H]+, encontrada 467,3.

Ejemplo 201, compuesto 155



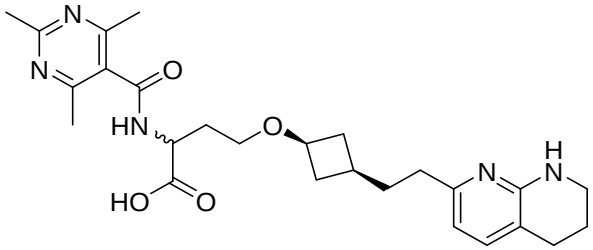
N-(4-feniltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-feniltetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 522,3. [M+H]+, encontrada 522,2.

Ejemplo 202, compuesto 156



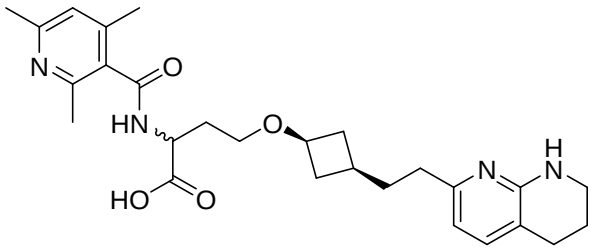
N-(4-ciano-2,6-dimetilbenzoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-ciano-2,6-dimetilbenzoico. LCMS teórica m/z = 491,3; [M+H]+, encontrada 491,3.

Ejemplo 203, compuesto 157



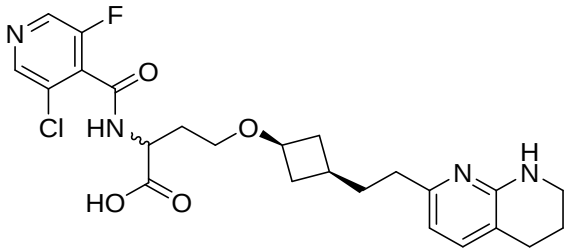
O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(2,4,6-trimetilpirimidin-5-carbonil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,4,6-trimetilpirimidin-5-carboxílico. LCMS teórica m/z = 482,3; [M+H]+, encontrada 482,2.

Ejemplo 204, compuesto 158



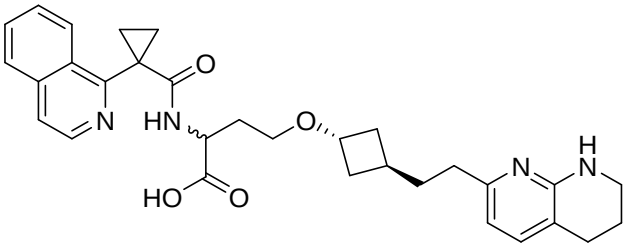
O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(2,4,6-trimetilnicotinoil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,4,6-trimetilnicotínico. LCMS teórica m/z = 481,3; [M+H]+, encontrada 481,2.

Ejemplo 205, compuesto 159



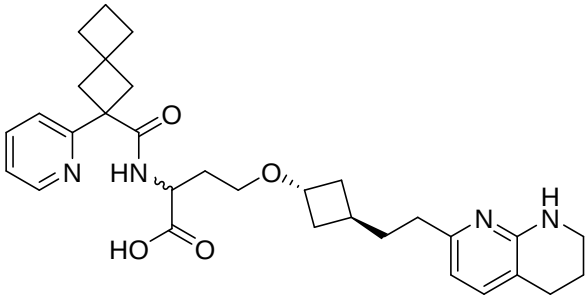
N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-fluoroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 491,2; [M+H]+, encontrada 491,1.

Ejemplo 206, compuesto 160



N-(1-(isoquinolin-1-il)ciclopropan-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(isoquinolin-1-il)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 529,3. [M+H]+, encontrada 529,3.

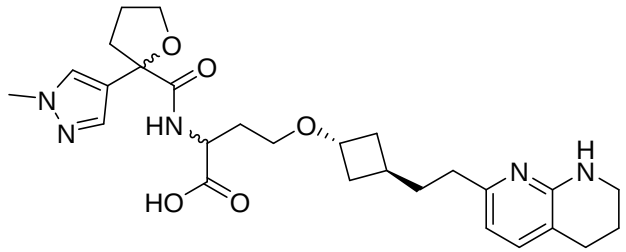
Ejemplo 207, compuesto 161



N-(2-(piridin-2-il)espiro[3.3]heptan-2-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-(piridin-2-

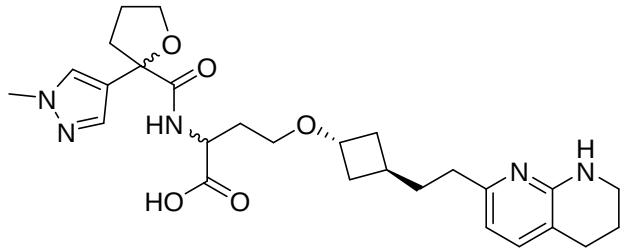
il)espiro[3.3]heptano-2-carboxílico. LCMS teórica m/z = 533,3. [M+H]+, encontrada 533,3.

Ejemplo 208, compuesto 162



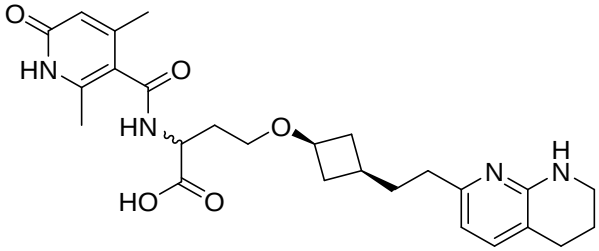
N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tetrahidrofuran-2-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tetrahidrofuran-2-carboxílico, luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como el primer isómero de elución. LCMS teórica m/z = 512,3. [M+H]+, encontrada 512,3.

Ejemplo 209, compuesto 162



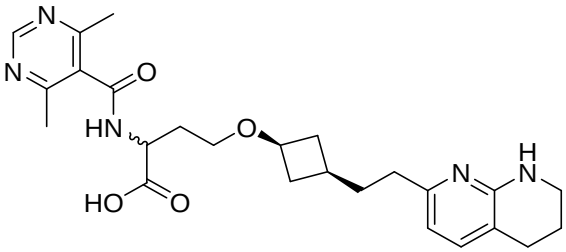
N-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tetrahidrofuran-2-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tetrahidrofuran-2-carboxílico, luego el Procedimiento general N seguido de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como el segundo isómero de elución. LCMS teórica m/z = 512,3. [M+H]+, encontrada 512,3.

Ejemplo 210, compuesto 163



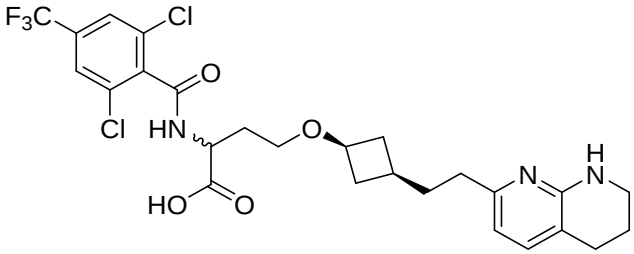
N-(2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico. LCMS teórica m/z = 491,2; [M+H]+, encontrada 491,1.

Ejemplo 211, compuesto 164



N-(4,6-dimetilpirimidin-5-carbonil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4,6-dimetilpirimidin-5-carboxílico. LCMS teórica m/z = 468,3; [M+H]+, encontrada 468,2.

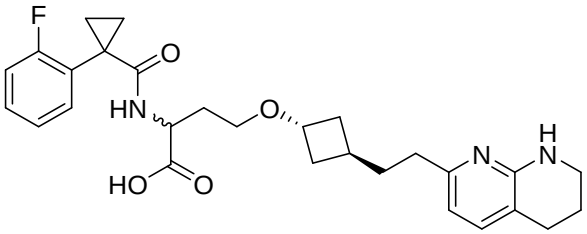
Ejemplo 212, compuesto 165



N-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema

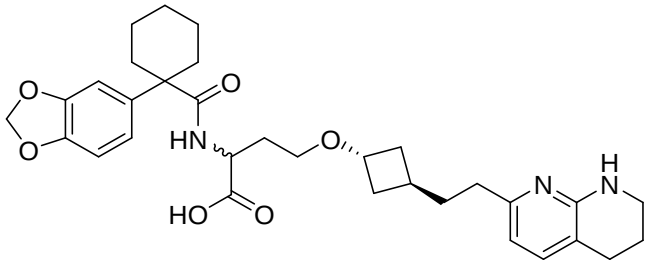
general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzoico. LCMS teórica m/z = 574,1; [M+H]+, encontrada 574,1.

Ejemplo 213, compuesto 166



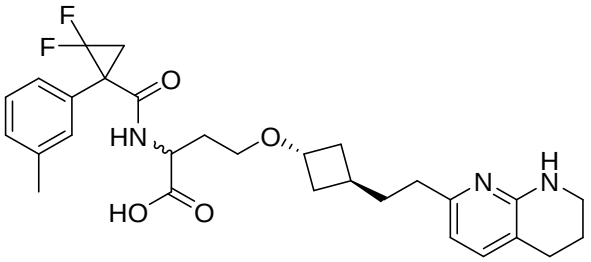
N-(1-(2-fluorofenil)ciclopropan-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(2-fluorofenil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 512,3. [M+H]+, encontrada 512,3.

Ejemplo 214, compuesto 167



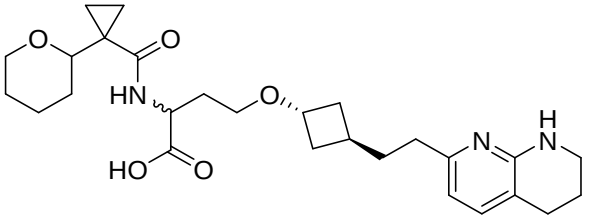
N-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexan-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 564,3. [M+H]+, encontrada 564,3.

Ejemplo 215, compuesto 168



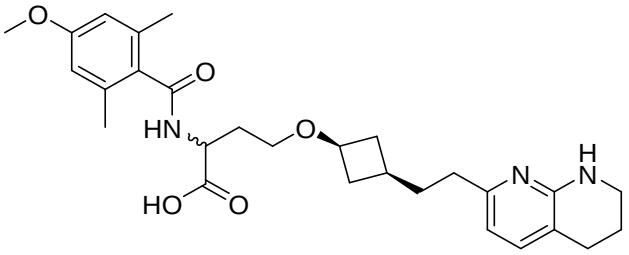
N-(2,2-difluoro-1-(m-tolil)ciclopropan-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,2-difluoro-1-(m-tolil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 528,3. [M+H]+, encontrada 528,3.

Ejemplo 216, compuesto 169



O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)ciclopropan-1-carbonil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 486,3. [M+H]+, encontrada 486,3.

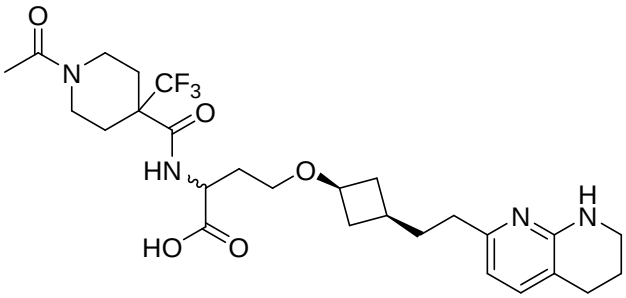
Ejemplo 217, compuesto 170



N-(4-metoxi-2,6-dimetilbenzoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2

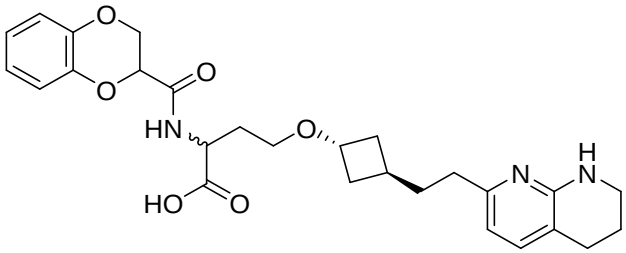
usando el Procedimiento general I con ácido 4-metoxi-2,6-dimetilbenzoico. LCMS teórica m/z = 496,3; [M+H]+, encontrada 496,2.

Ejemplo 218, compuesto 171



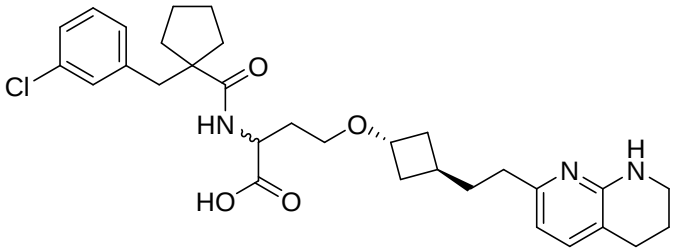
N-(1-acetil-4-(trifluorometil)piperidine-4-carbonil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se usó secuencialmente en el Procedimiento general D, Procedimiento general I con ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)piperidine-4-carboxílico, Procedimiento general D, Procedimiento general L y Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 496,3 [M+H]+, encontrada 496,2.

Ejemplo 219, compuesto 172



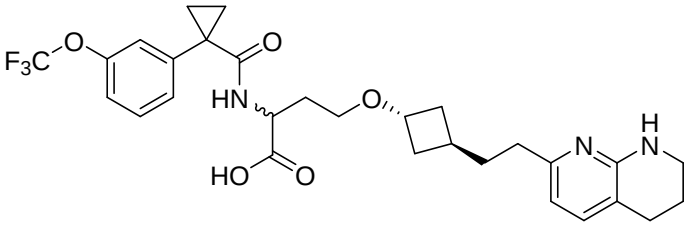
N-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-2-carboxílico. LCMS teórica m/z = 496,2. [M+H]+, encontrada 496,2.

Ejemplo 220, compuesto 173



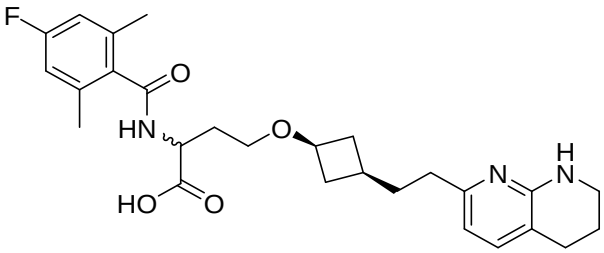
N-(1-(3-clorobenzil)ciclopentan-1-carbonil)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(3-clorobencil)ciclopentano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 554,3. [M+H]+, encontrada 554,3.

Ejemplo 221, compuesto 174



O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropan-1-carbonil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 562,2. [M+H]+, encontrada 562,2.

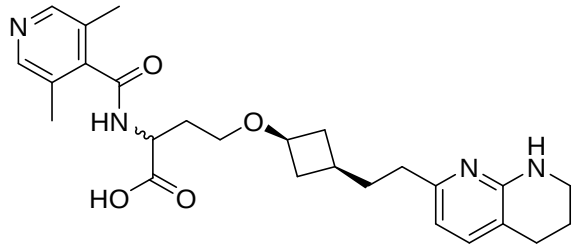
Ejemplo 222, compuesto 175



N-(4-fluoro-2,6-dimetilbenzoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2

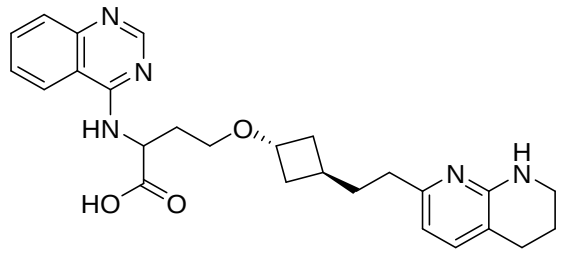
usando el Procedimiento general I con ácido 4-fluoro-2,6-dimetilbenzoico. LCMS teórica m/z = 484,3; [M+H]+, encontrada 484,2.

Ejemplo 223, compuesto 148



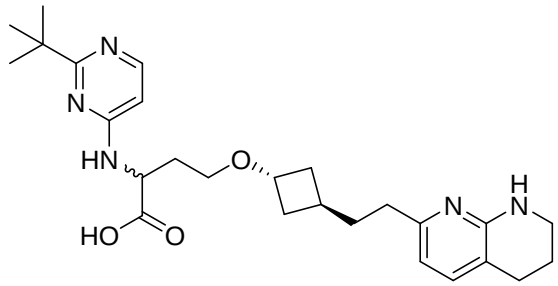
N-(3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(cis-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3,5-dimetilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 467,3; [M+H]+, encontrada 467,2.

Ejemplo 224, compuesto 178



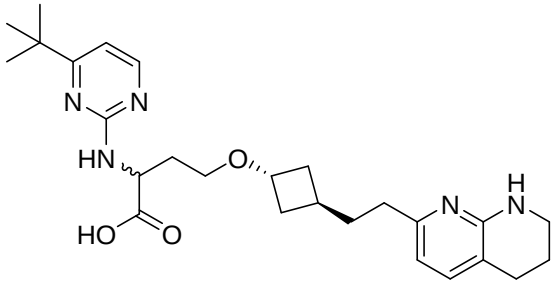
N-(quinazolin-4-il)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general A usando el Procedimiento general E con 4-cloroquinazolina. LCMS teórica m/z = 462,3. [M+H]+, encontrada 462,3.

Ejemplo 225, compuesto 187



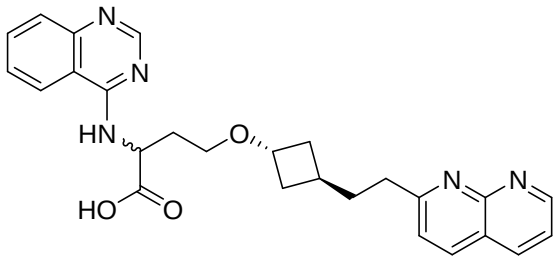
N-(2-(terc-butil)pirimidin-4-il)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general E con 2-terc-butil-4-cloro-pirimidina. LCMS teórica m/z = 468,3; [M+H]+, encontrada 468,3.

Ejemplo 226, compuesto 188



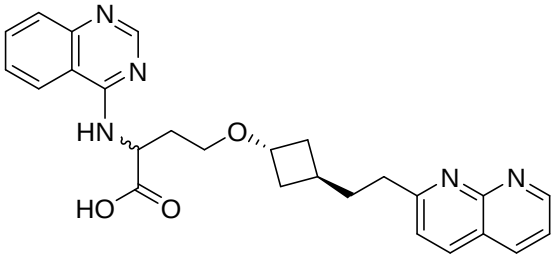
N-(4-(terc-butil)pirimidin-2-il)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general E con 4-(terc-butil)-2-cloropirimidina. LCMS teórica m/z = 468,3; [M+H]+, encontrada 468,3.

Ejemplo 227, compuesto 178



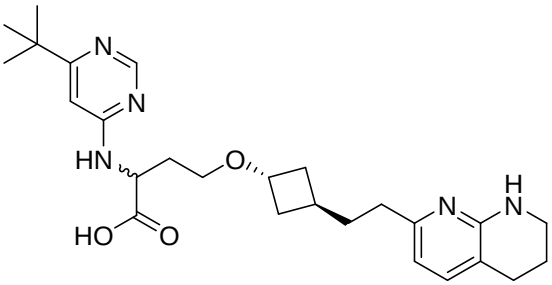
O-(trans-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(quinazolin-4-il)homoserina. El isómero D1 se empleó en el Esquema general D-2 siguiendo el Procedimiento general E con 4-cloroquinazolina. LCMS teórica m/z = 462,3; [M+H]+, encontrada 462,3.

Ejemplo 228, compuesto 178



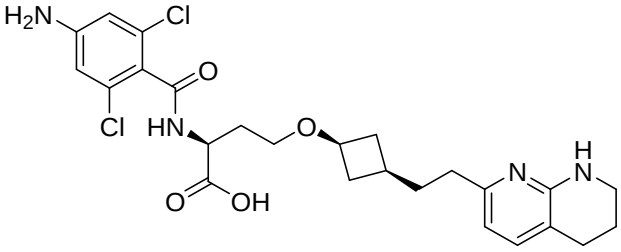
O-(trans-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(quinazolin-4-il)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 siguiendo el Procedimiento general E con 4-cloroquinazolina. LCMS teórica m/z = 462,3; [M+H]+, encontrada 462,3.

Ejemplo 229, compuesto 186



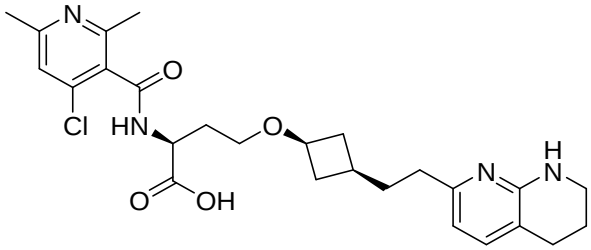
N-(6-(terc-butil)pirimidin-4-il)-O-(trans-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general E con 4-(terc-butil)-6-cloropirimidina. LCMS teórica m/z = 468,3; [M+H]+, encontrada 468,3.

Ejemplo 230, compuesto 210



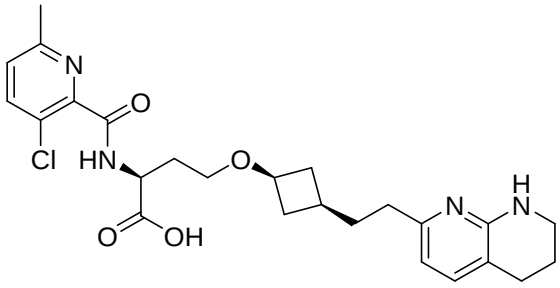
N-(4-amino-2,6-diclorobenzoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-amino-2,6-diclorobenzoico. LCMS teórica m/z = 520,2. [M+H]+, encontrada 521,1.

Ejemplo 231, compuesto 211



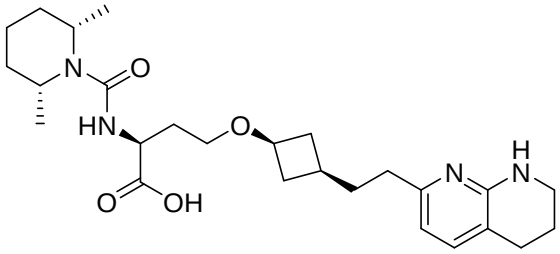
N-(4-cloro-2,6-dimetilnicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-cloro-2,6-dimetilnicotínico. LCMS teórica m/z = 500,2. [M+H]+, encontrada 501,2.

Ejemplo 232, compuesto 212



N-(3-cloro-6-metilpicolinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-6-metilpicolínico. LCMS teórica m/z = 486,2. [M+H]+, encontrada 487,2.

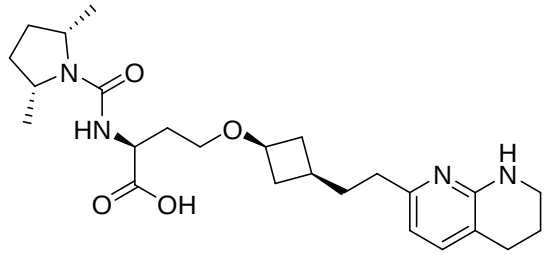
Ejemplo 233, compuesto 213



N-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-carbonil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó

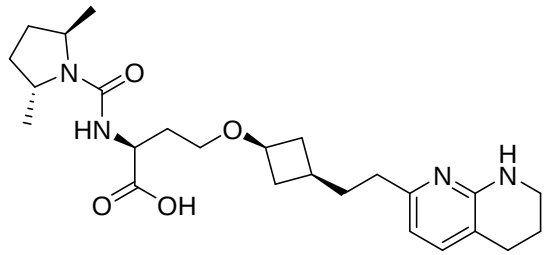
en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general E con (2R,6S)-2,6-dimetilpiperidina. LCMS teórica m/z = 472,3. [M+H]+, encontrada 473,3.

Ejemplo 234, compuesto 214



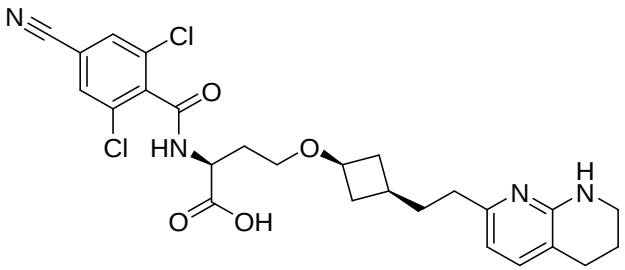
N-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-carbonil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general E con (2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidina. LCMS teórica m/z = 458,3. [M+H]+, encontrada 459,3.

Ejemplo 235, compuesto 215



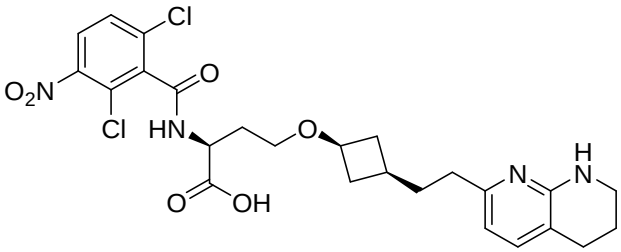
N-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-carbonil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general E con (2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidina. LCMS teórica m/z = 458,3. [M+H]+, encontrada 459,3.

Ejemplo 236, compuesto 216



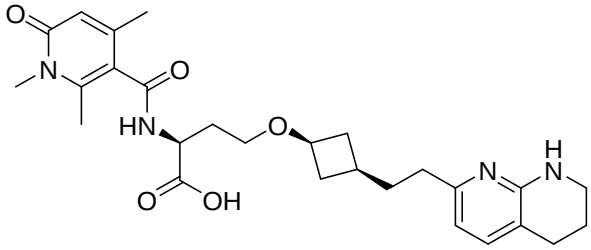
N-(2,6-dicloro-4-cianobenzoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,6-dicloro-4-cianobenzoico. LCMS teórica m/z = 530,1. $[M+H]^+$, encontrada 531,1.

Ejemplo 237, compuesto 217



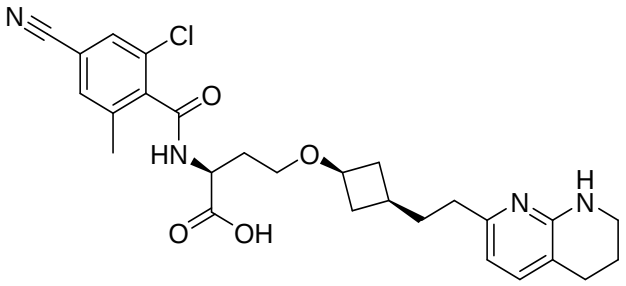
N-(2,6-dicloro-3-nitrobenzoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,6-dicloro-3-nitrobenzoico. LCMS teórica m/z = 550,2. [M+H]+, encontrada 551,2.

Ejemplo 238, compuesto 218



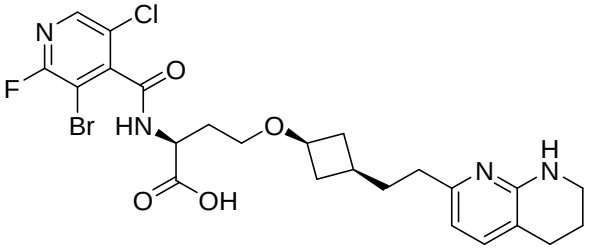
O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(1,2,4-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1,2,4-trimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico. LCMS teórica m/z = 496,3. [M+H]+, encontrada 497,3.

Ejemplo 239, compuesto 219



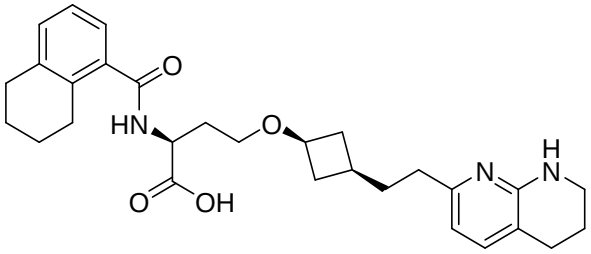
N-(2-cloro-4-ciano-6-metilbenzoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-cloro-4-ciano-6-metilbenzoico. LCMS teórica m/z = 510,2. [M+H]+, encontrada 511,2.

Ejemplo 240, compuesto 220



N-(3-bromo-5-cloro-2-fluoroisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluoroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 568,1. [M+H]+, encontrada 569,1.

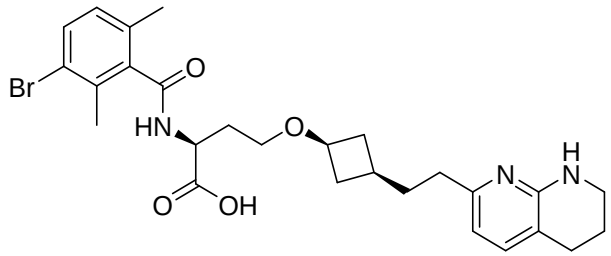
Ejemplo 241, compuesto 221



O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carbonil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el

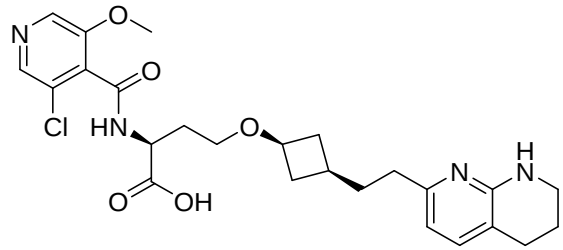
Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 491,3. [M+H]+, encontrada 492,3.

Ejemplo 242, compuesto 222



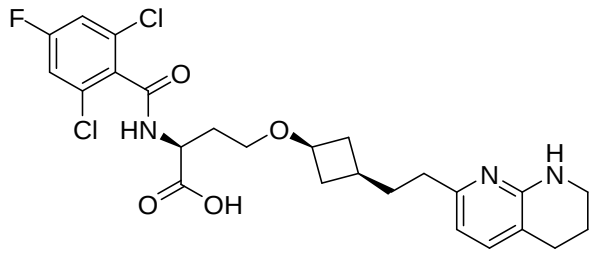
N-(3-bromo-2,6-dimetilbenzoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-bromo-2,6-dimetilbenzoico. LCMS teórica m/z = 543,2. [M+H]+, encontrada 544,2.

Ejemplo 243, compuesto 223



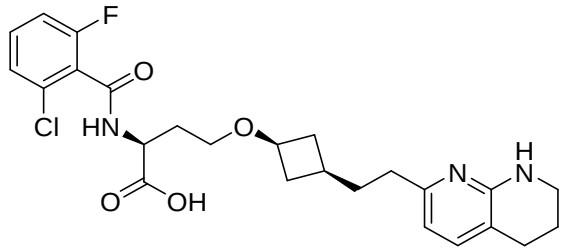
N-(3-cloro-5-metoxiisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-metoxiisonicotínico. LCMS teórica m/z = 502,2. [M+H]+, encontrada 503,2.

Ejemplo 244, compuesto 224



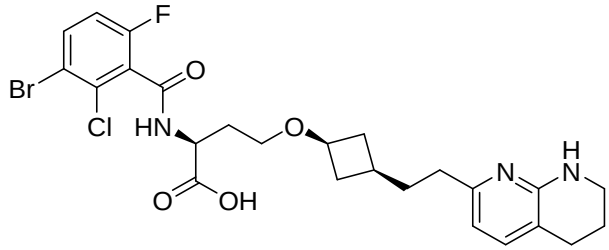
N-(2,6-dicloro-4-fluorobenzoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,6-dicloro-4-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 523,1. [M+H]+, encontrada 524,1.

Ejemplo 245, compuesto 225



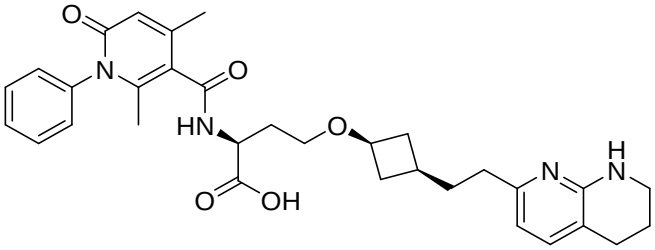
N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 489,2. [M+H]+, encontrada 489,9.

Ejemplo 246, compuesto 226



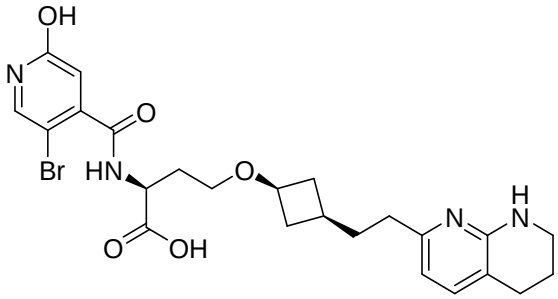
N-(3-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 567,1. [M+H]+, encontrada 568,1.

Ejemplo 247, compuesto 227



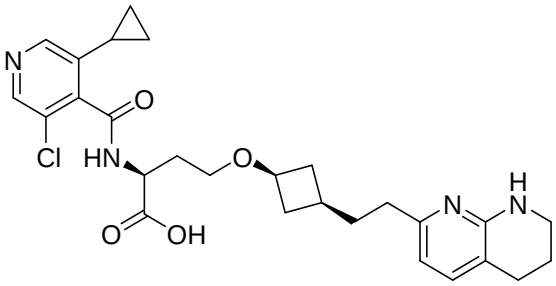
N-(2,4-dimetil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina Se empleó el isómero E2 en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,4-dimetil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico. LCMS teórica m/z = 558,3. [M+H]+, encontrada 559,3.

Ejemplo 248, compuesto 228



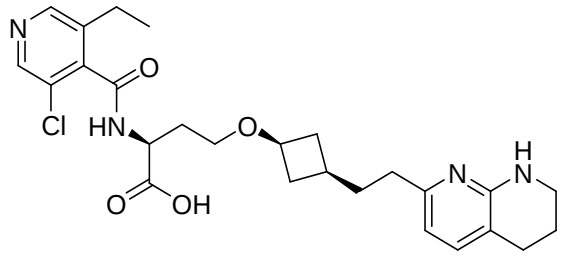
N-(5-bromo-2-cloroisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 5-bromo-2-hidroxiisonicotínico. LCMS teórica m/z = 532,1. [M+H]+, encontrada 533,1.

Ejemplo 249, compuesto 229



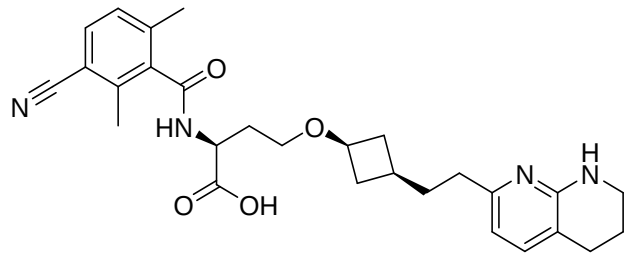
N-(3-cloro-5-ciclopropilisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-ciclopropilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 512,2. [M+H]+, encontrada 513,2.

Ejemplo 250, compuesto 230



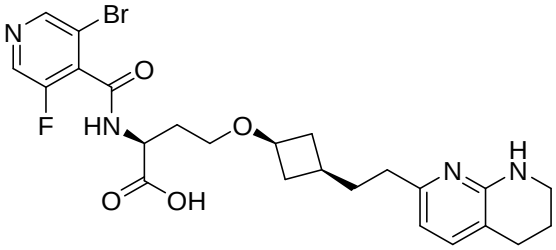
N-(3-cloro-5-etilisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-etilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 500,2. [M+H]+, encontrada 501,2.

Ejemplo 251, compuesto 231



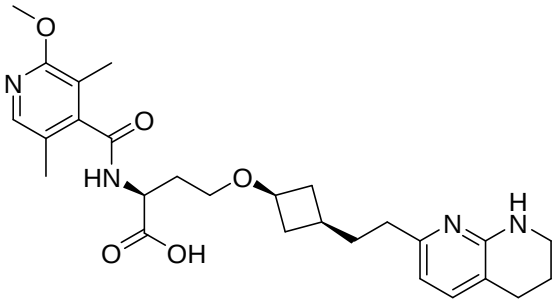
N-(3-cloro-5-etilisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-ciano-2,6-dimetilbenzoico. LCMS teórica m/z = 490,2. [M+H]+, encontrada 491,2.

Ejemplo 252, compuesto 232



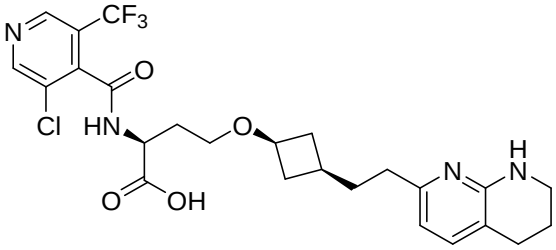
N-(3-bromo-5-fluoroisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-bromo-5-fluoroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 534,1. [M+H]+, encontrada 535,1.

Ejemplo 253, compuesto 233



N-(2-metoxi-3,5-dimetilisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-metoxi-3,5-dimetilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 496,2. [M+H]+, encontrada 497,2.

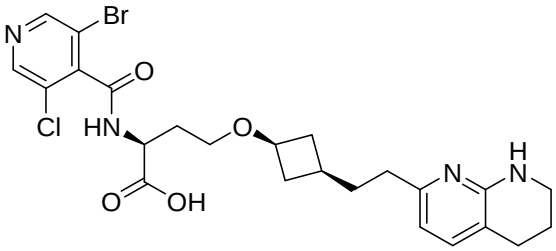
Ejemplo 254, compuesto 234



N-(3-cloro-5-(trifluorometil)isonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el

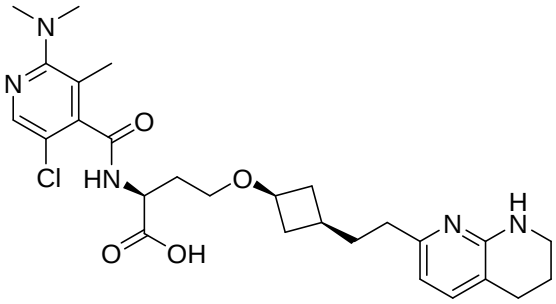
Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-(trifluorometil)isonicotínico. LCMS teórica m/z = 540,2. [M+H]+, encontrada 541,2.

Ejemplo 255, compuesto 235



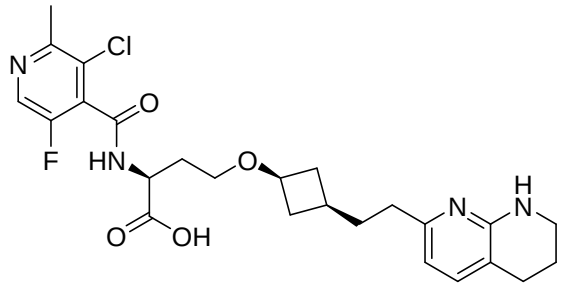
N-(3-bromo-5-cloroisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-bromo-5-cloroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 550,1. [M+H]+, encontrada 551,1.

Ejemplo 256, compuesto 236



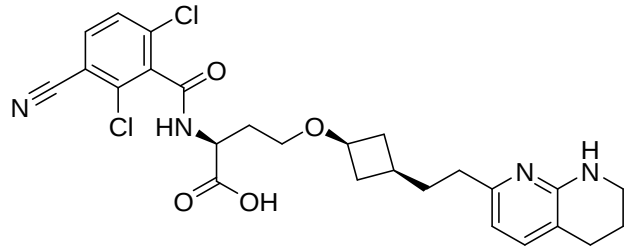
N-(5-cloro-2-(dimetilamino)-3-metilisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 5-cloro-2-(dimetilamino)-3-metilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 509,3. [M+H]+, encontrada 510,2.

Ejemplo 257, compuesto 237



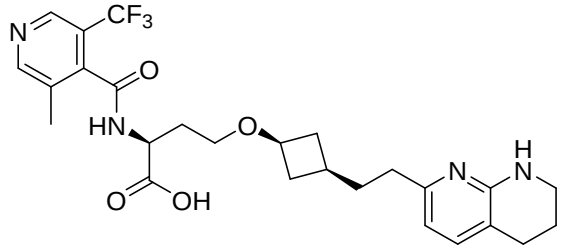
N-(3-cloro-5-fluoro-2-metilisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-fluoro-2-metilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 504,2. [M+H]+, encontrada 505,1.

Ejemplo 258, compuesto 238



N-(2,6-dicloro-3-cianobenzoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,6-dicloro-3-cianobenzoico. LCMS teórica m/z = 530,1. $[M+H]^+$, encontrada 531,1.

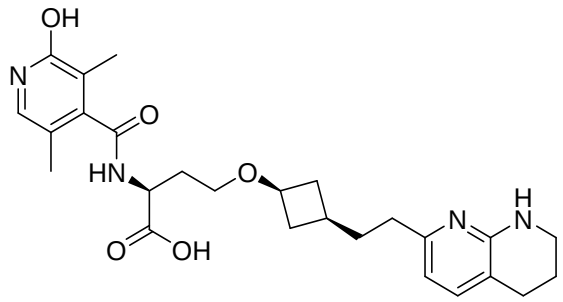
Ejemplo 259, compuesto 239



N-(3-metil-5-(trifluorometil)isonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el

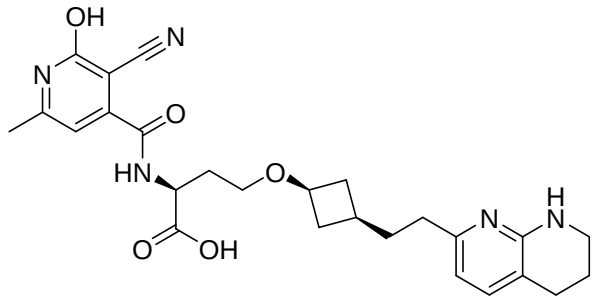
Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-metil-5-(trifluorometil)isonicotínico. LCMS teórica m/z = 520,2. [M+H]+, encontrada 521,2.

Ejemplo 260, compuesto 240



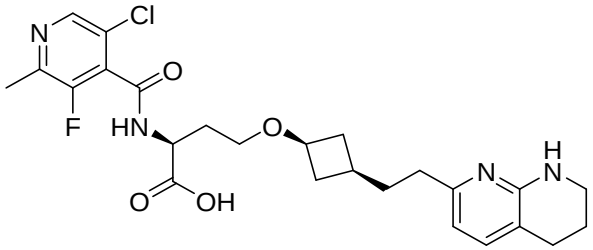
N-(2-cloro-3,5-dimetilisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-hidroxi-3,5-dimetilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 488,2. [M+H]+, encontrada 483,2.

Ejemplo 261, compuesto 241



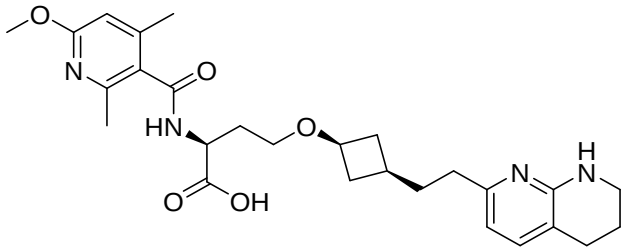
N-(3-ciano-2-cloro-6-metilisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-ciano-2-hidroxi-6-metilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 493,2. [M+H]+, encontrada 494,2.

Ejemplo 262, compuesto 242



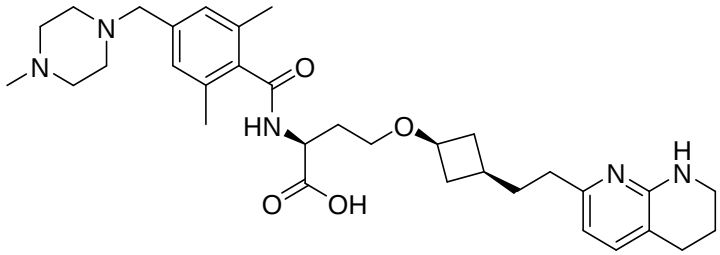
N-(5-cloro-3-fluoro-2-metilisonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 5-cloro-3-fluoro-2-metilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 504,2. [M+H]+, encontrada 505,2.

Ejemplo 263, compuesto 243



N-(6-metoxi-2,4-dimetilnicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 6-metoxi-2,4-dimetilnicotínico. LCMS teórica m/z = 496,2. [M+H]+, encontrada 497,2.

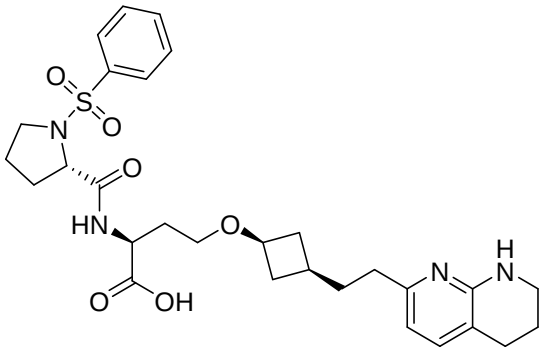
Ejemplo 264, compuesto 244



N-(2,6-dimetil-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,6-dimetil-4-

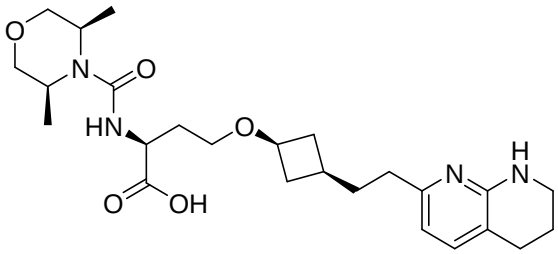
((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzoico. LCMS teórica m/z = 577,3. [M+H]+, encontrada 578,3.

Ejemplo 265, compuesto 245



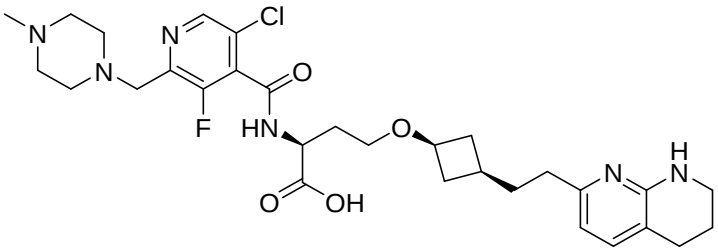
N-((fenilsulfonil)-L-prolil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con (fenilsulfonil)-L-prolina. LCMS teórica m/z = 570,2. [M+H]+, encontrada 571,2.

Ejemplo 266, compuesto 246



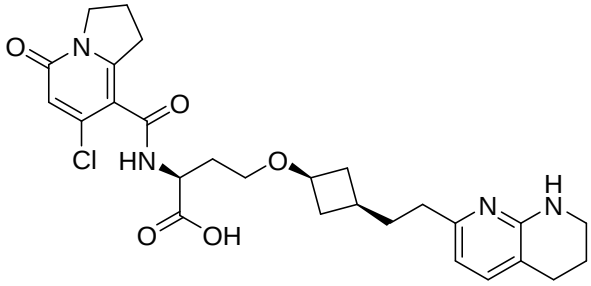
N-((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general E con (3R, 5S)-3,5-dimetilmorfolina. LCMS teórica m/z = 474,3. [M+H]+, encontrada 475,3.

Ejemplo 267, compuesto 247



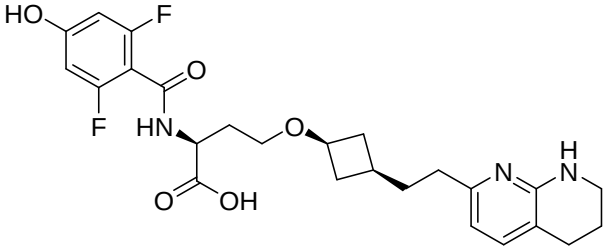
N-(5-cloro-3-fluoro-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)isonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 5-cloro-3-fluoro-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)isonicotínico. LCMS teórica m/z = 602,3. [M+H]+, encontrada 603,3.

Ejemplo 268, compuesto 248



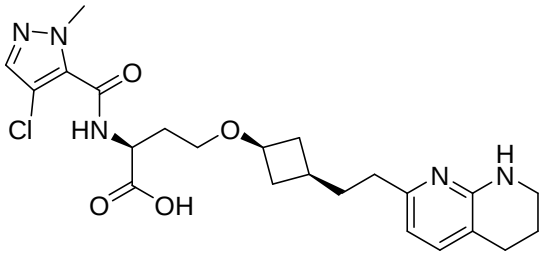
N-(7-cloro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-8-carbonil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 7-cloro-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-8-carboxílico. LCMS teórica m/z = 528,2. [M+H]+, encontrada 529,2.

Ejemplo 269, compuesto 249



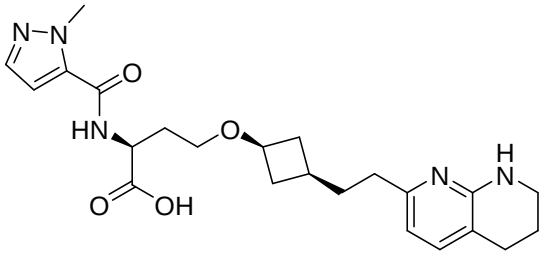
N-(2,6-difluoro-4-clorobenzoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoico. LCMS teórica m/z = 489,2. [M+H]+, encontrada 490,2.

Ejemplo 270, compuesto 250



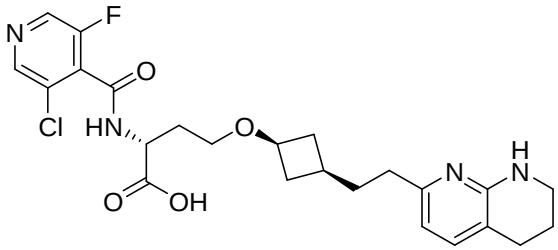
N-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. LCMS teórica m/z = 475,2. [M+H]+, encontrada 476,2.

Ejemplo 271, compuesto 251



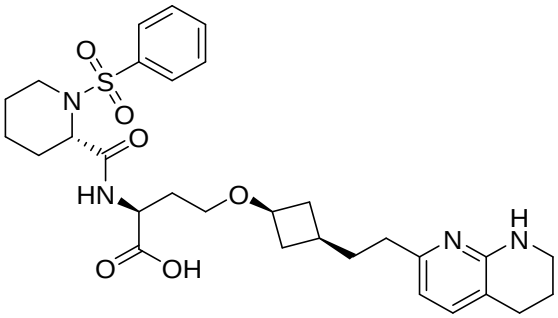
N-(1-metil-1H-pirazol-5-carbonil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico. LCMS teórica m/z = 441,2. [M+H]+, encontrada 442,2.

Ejemplo 272, compuesto 252



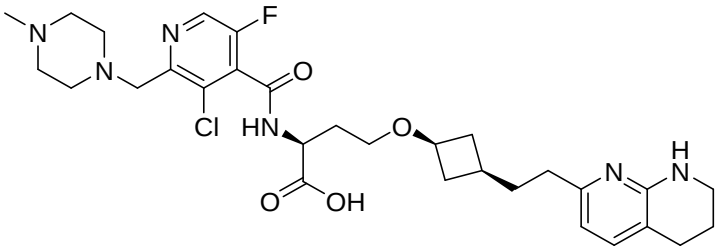
N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-D-homoserina. El isómero E1 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-fluoroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 490,2. [M+H]+, encontrada 491,2.

Ejemplo 273, compuesto 253



N-((S)-1-(fenilsulfonil)piperidine-2-carbonil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido (S)-1-(fenilsulfonil)piperidin-2-carboxílico. LCMS teórica m/z = 584,3. [M+H]+, encontrada 585,2.

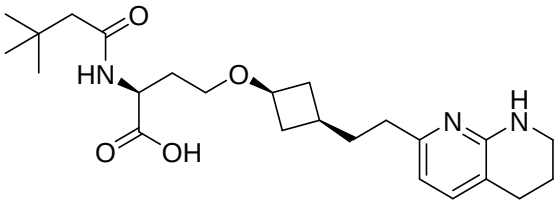
Ejemplo 274, compuesto 254



N-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)isonicotinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2

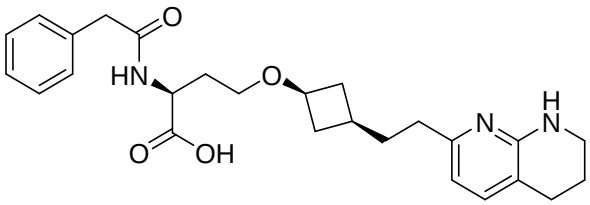
se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-fluoro-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)isonicotínico. LCMS teórica m/z = 602,3. [M+H]+, encontrada 603,3.

Ejemplo 275, compuesto 255



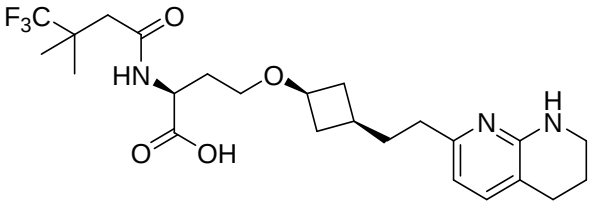
N-(3,3-dimetilbutanoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3,3-dimetilbutanoico. LCMS teórica m/z = 431,3. [M+H]+, encontrada 432,3.

Ejemplo 276, compuesto 256



N-(2-fenilacetil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-fenilacético. LCMS teórica m/z = 451,3. [M+H]+, encontrada 452,3.

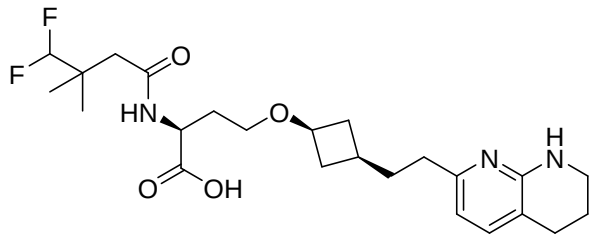
Ejemplo 277, compuesto 257



O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema

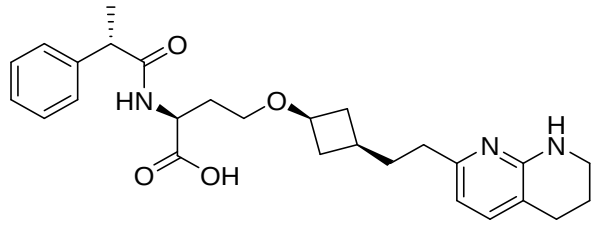
general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico. LCMS teórica m/z = 485,3. [M+H]+, encontrada 486,3.

Ejemplo 278, compuesto 258



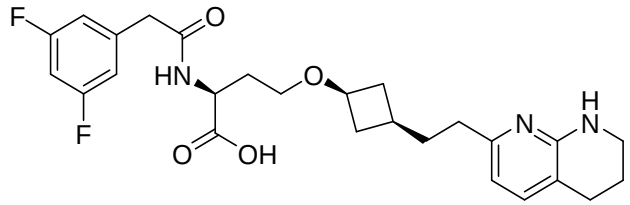
N-(4,4-difluoro-3,3-dimetilbutanoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4,4-difluoro-3,3-dimetilbutanoico. LCMS teórica m/z = 467,3. [M+H]+, encontrada 468,3.

Ejemplo 279, compuesto 259



N-((S)-2-fenilpropanoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido (S)-2-fenilpropanoico. LCMS teórica m/z = 465,3. [M+H]+, encontrada 466,3.

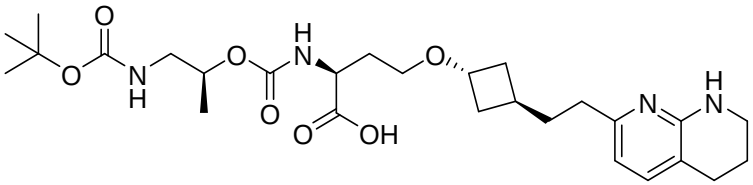
Ejemplo 280, compuesto 260



N-(2-(3,5-difluorofenil)acetil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema

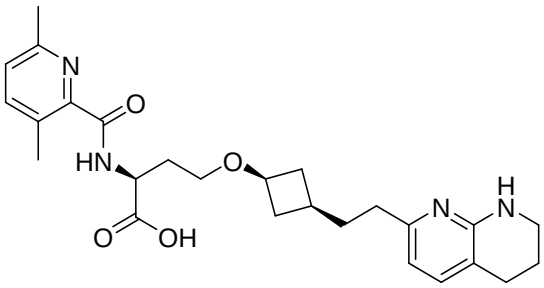
general E-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-(3,5-difluorofenil)acético. LCMS teórica m/z = 487,2. [M+H]+, encontrada 488,2.

Ejemplo 281, compuesto 261



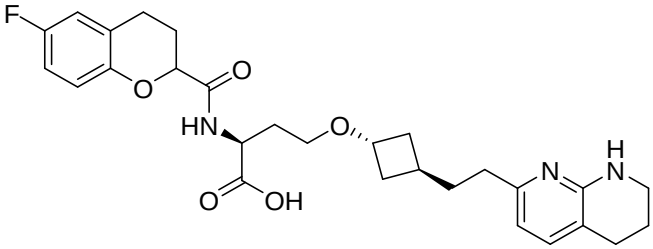
N-((((S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)oxi)carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con hidrogenocarbonato de (S)-1-((terc-butoxicarbonil)amino)propan-2-il. LCMS teórica m/z = 534,3. [M+H]+, encontrada 535,3.

Ejemplo 282, compuesto 262



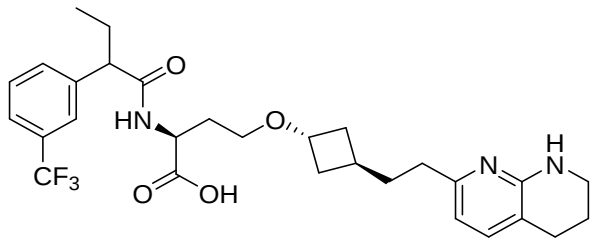
N-(3,6-dimetilpicolinoil)-O-((1R,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3,6-dimetilpicolínico. LCMS teórica m/z = 466,3. [M+H]+, encontrada 467,3.

Ejemplo 283, compuesto 263



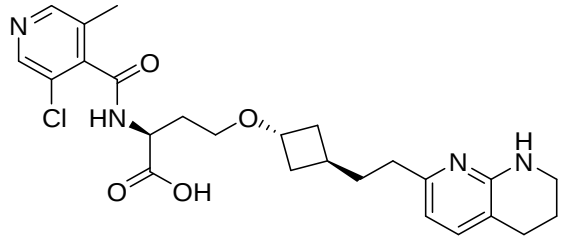
N-(6-fluorocroman-2-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 6-fluorocromano-2-carboxílico. LCMS teórica m/z = 511,3. [M+H]+, encontrada 512,3.

Ejemplo 284, compuesto 264



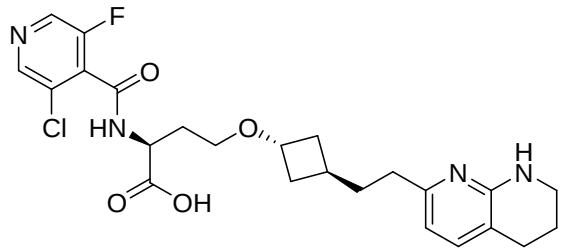
O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-N-(2-(3-(trifluorometil)fenil)butanoil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)butanoico. LCMS teórica m/z = 547,3. [M+H]+, encontrada 548,3.

Ejemplo 285, compuesto 265



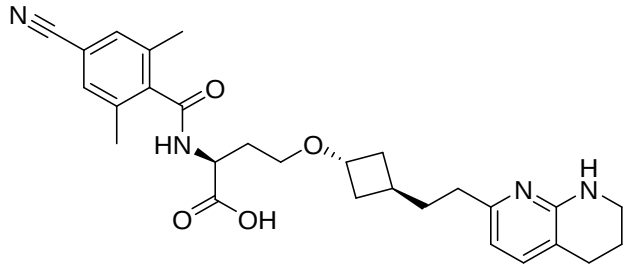
N-(3-cloro-5-metilisonicotinoil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-metilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 486,2. [M+H]+, encontrada 487,2.

Ejemplo 286, compuesto 266



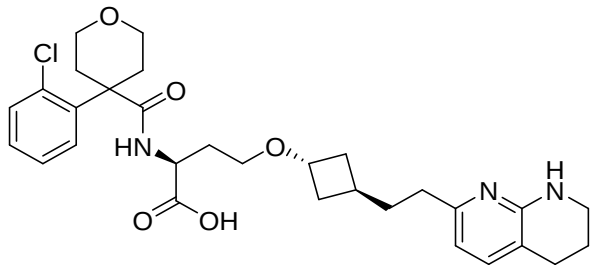
N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-fluoroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 490,2. [M+H]+, encontrada 491,2.

Ejemplo 287, compuesto 267



N-(4-ciano-2,6-dimetilbenzoil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-ciano-2,6-dimetilbenzoico. LCMS teórica m/z = 490,3. [M+H]+, encontrada 491,3.

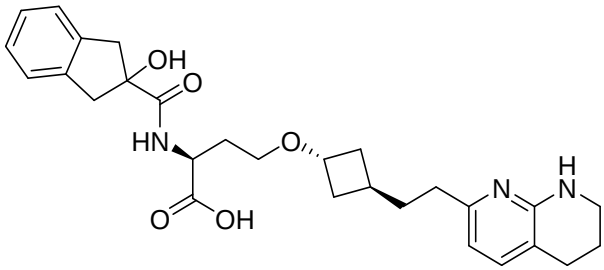
Ejemplo 288, compuesto 268



N-(4-(2-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-(2-

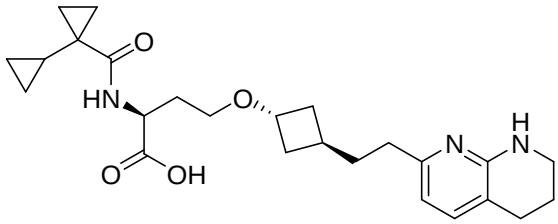
clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 555,3. [M+H]+, encontrada 556,3.

Ejemplo 289, compuesto 269



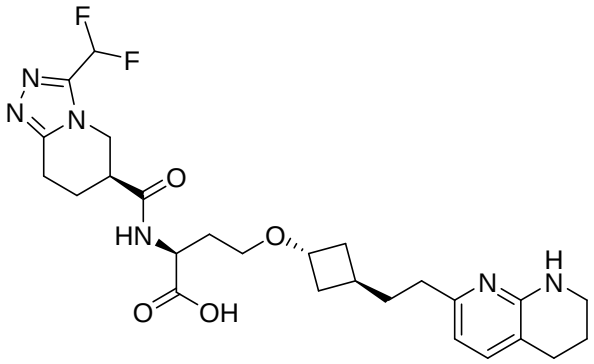
N-(2-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-2-carboxílico. LCMS teórica m/z = 493,3. [M+H]+, encontrada 494,2.

Ejemplo 290, compuesto 270



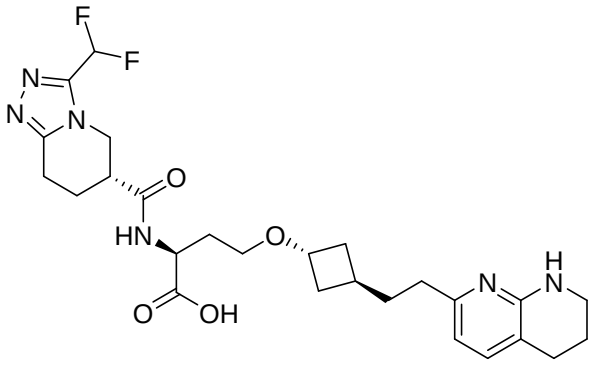
N-([1,1'-bi(ciclopropan)]-1-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1,1'-bi(ciclopropano)]-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 441,3. [M+H]+, encontrada 442,3.

Ejemplo 291, compuesto 271



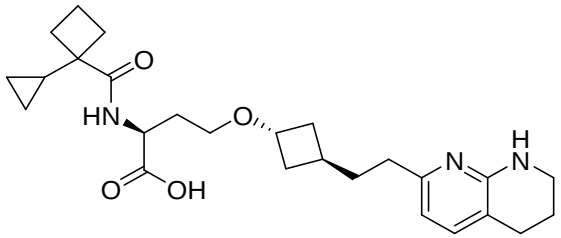
N-((S)-3-(difluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-(difluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carboxílico. LCMS teórica m/z = 532,3. [M+H]+, encontrada 533,3.

Ejemplo 292, compuesto 272



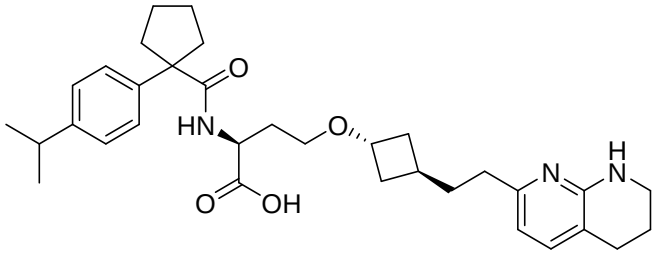
N-((R)-3-(difluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-(difluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carboxílico. LCMS teórica m/z = 532,3. [M+H]+, encontrada 533,3.

Ejemplo 293, compuesto 273



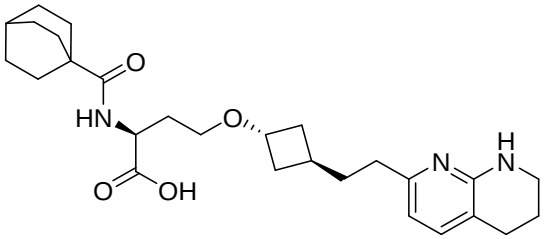
N-(1-ciclopropilciclobutan-1-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-ciclopropilciclobutano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 455,3. [M+H]+, encontrada 456,3.

Ejemplo 294, compuesto 274



N-(1-(4-isopropilfenil)ciclopentan-1-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(4-isopropilfenil)ciclopentano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 547,3. [M+H]+, encontrada 548,3.

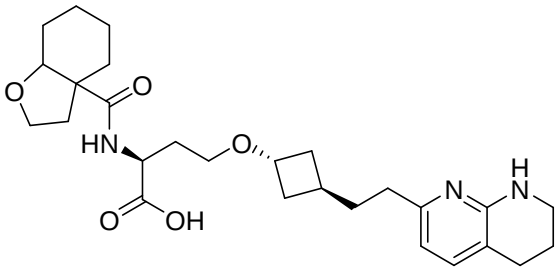
Ejemplo 295, compuesto 275



N-(biciclo[2.2.2]octan-1-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema

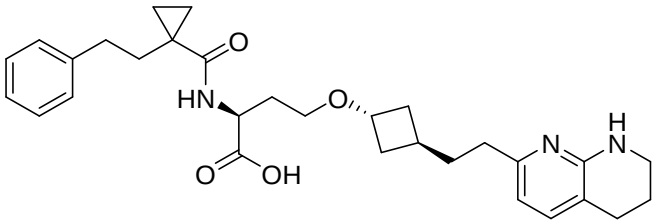
general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 469,3. [M+H]+, encontrada 470,3.

Ejemplo 296, compuesto 276



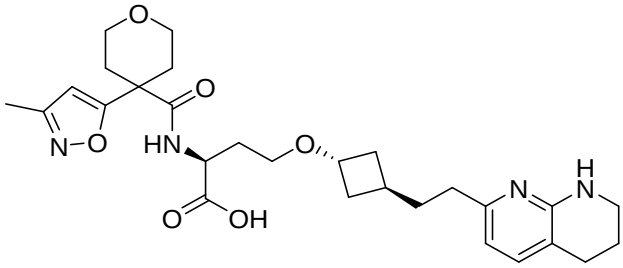
N-(octahidrobenzofuran-3a-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido octahidrobenzofuran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 485,3. [M+H]+, encontrada 486,3.

Ejemplo 297, compuesto 277



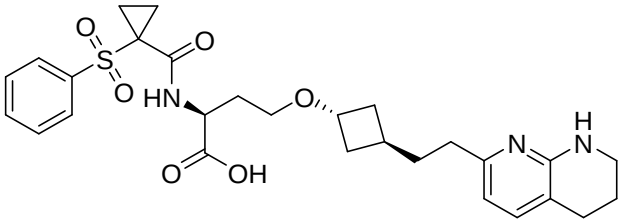
N-(1-fenetilciclopropan-1-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-fenetilciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 505,3. [M+H]+, encontrada 506,3.

Ejemplo 298, compuesto 278



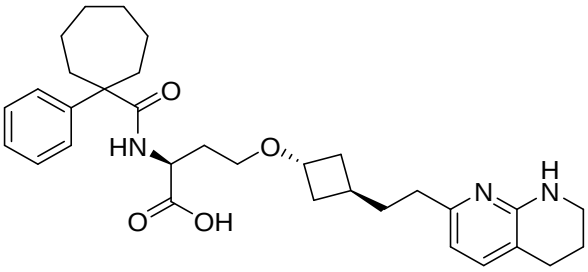
N-(4-(3-metilisoxazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-(3-metilisoxazol-5-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 526,3. [M+H]+, encontrada 527,1.

Ejemplo 299, compuesto 279



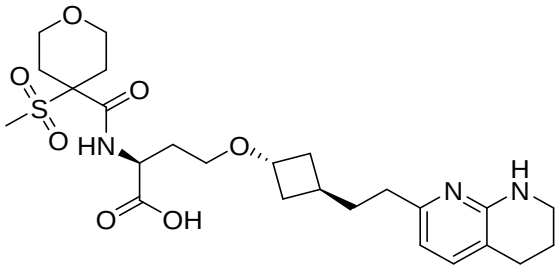
N-(1-(fenilsulfonil)ciclopropan-1-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(fenilsulfonil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 541,2. [M+H]+, encontrada 542,2.

Ejemplo 300, compuesto 280



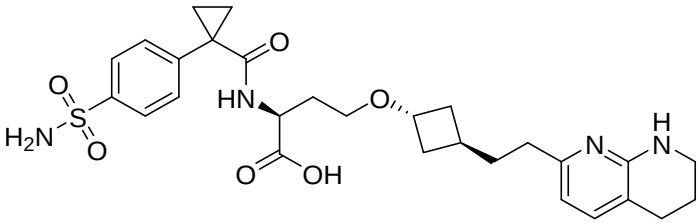
N-(1-fenilcicloheptan-1-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-fenilcicloheptano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 533,3. [M+H]+, encontrada 534,3.

Ejemplo 301, compuesto 281



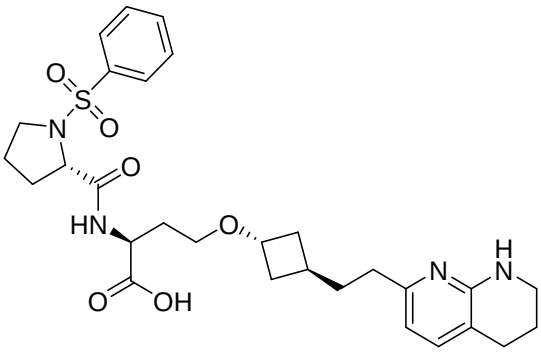
N-(4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-(metilsulfonil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico. LCMS teórica m/z = 523,2. [M+H]+, encontrada 524,2.

Ejemplo 302, compuesto 282



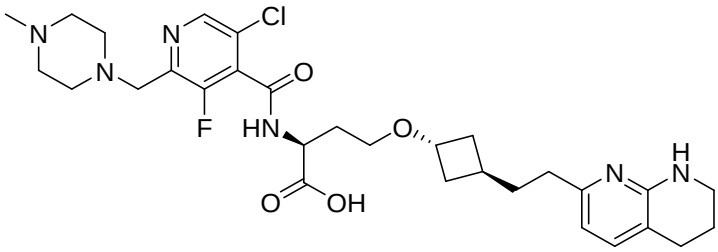
N-(1-(4-sulfamoilfenil)ciclopropan-1-carbonil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 1-(4-sulfamoilfenil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 556,2. [M+H]+, encontrada 557,2.

Ejemplo 303, compuesto 283



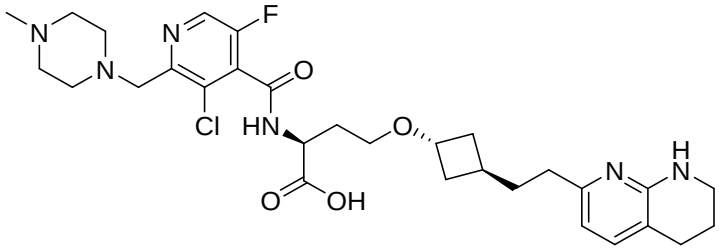
N-((fenilsulfonil)-L-prolil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con (fenilsulfonil)-L-prolina. LCMS teórica m/z = 570,2. [M+H]+, encontrada 571,2.

Ejemplo 304, compuesto 284



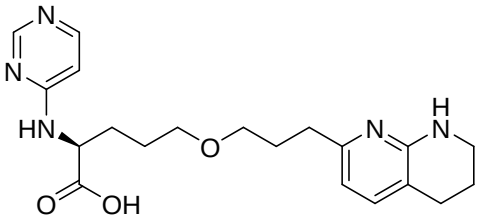
N-(5-cloro-3-fluoro-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)isonicotinoil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 5-cloro-3-fluoro-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)isonicotínico. LCMS teórica m/z = 602,3. [M+H]+, encontrada 603,3.

Ejemplo 305, compuesto 285



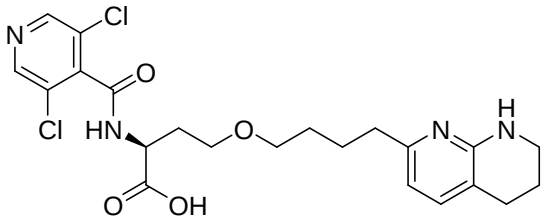
N-(3-cloro-5-fluoro-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)isonicotinoil)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-fluoro-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)isonicotínico. LCMS teórica m/z = 602,3. [M+H]+, encontrada 603,3.

Ejemplo 306, compuesto 286



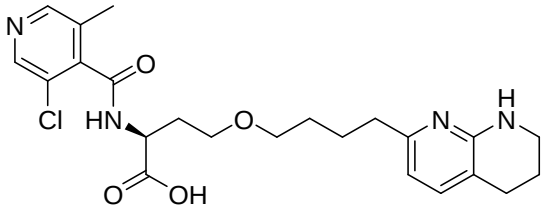
Ácido (S)-2-(pirimidin-4-ilamino)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico. Preparado modificando la reacción con el intermedio 2i en el Ejemplo 2 para reemplazar el ácido 2-etilbutanoico con 4-cloropirimidina y bicarbonato de sodio. LCMS teórica m/z = 385,2. [M+H]+, encontrada 386,2.

Ejemplo 307, compuesto 287



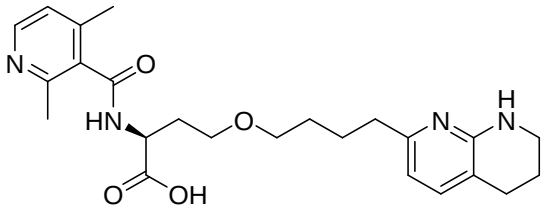
N-(3,5-dicloroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3,5-dicloroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 480,1. [M+H]+, encontrada 481,1.

Ejemplo 308, compuesto 288



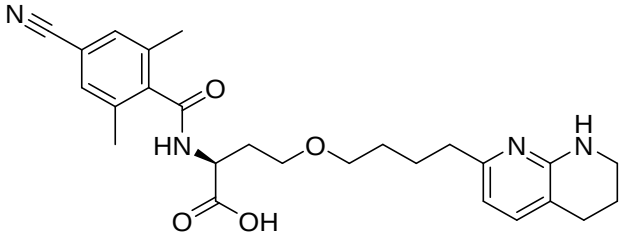
N-(3-cloro-5-metilisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-metilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 460,2. [M+H]+, encontrada 461,2.

Ejemplo 309, compuesto 289



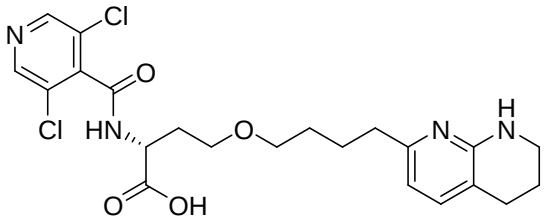
N-(2,4-dimetilnicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,4-dimetilnicotínico. LCMS teórica m/z = 440,2. [M+H]+, encontrada 441,2.

Ejemplo 310, compuesto 290



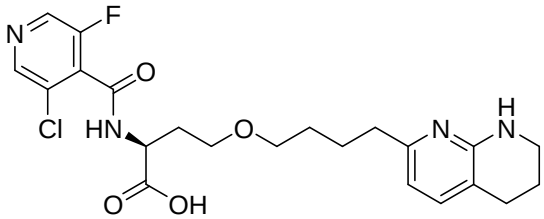
N-(4-ciano-2,6-dimetilbenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 4-ciano-2,6-dimetilbenzoico. LCMS teórica m/z = 464,2. [M+H]+, encontrada 465,3.

Ejemplo 311, compuesto 291



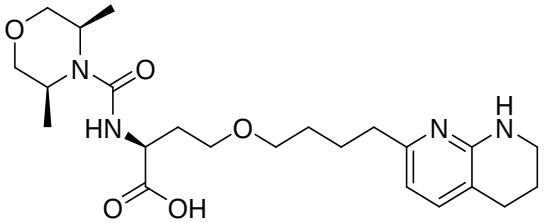
N-(3,5-dicloroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. El isómero F1 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3,5-dicloroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 480,1. [M+H]+, encontrada 481,1.

Ejemplo 312, compuesto 292



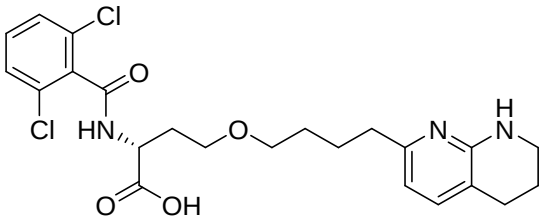
N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-fluoroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 464,2. [M+H]+, encontrada 465,1.

Ejemplo 313, compuesto 293



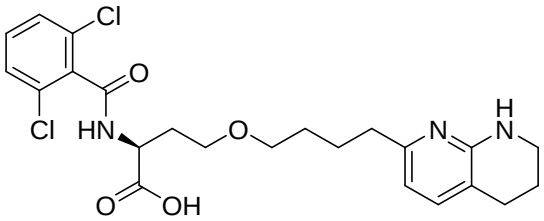
N-((3R,5S)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general E con (3R, 5S)-3,5-dimetilmorfolina. LCMS teórica m/z = 448,3. [M+H]+, encontrada 449,3.

Ejemplo 314, compuesto 294



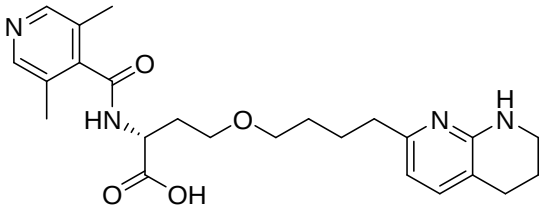
N-(2,6-diclorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. El isómero F1 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,6-diclorobenzoico. LCMS teórica m/z = 479,1. [M+H]+, encontrada 480,1.

Ejemplo 315, compuesto 295



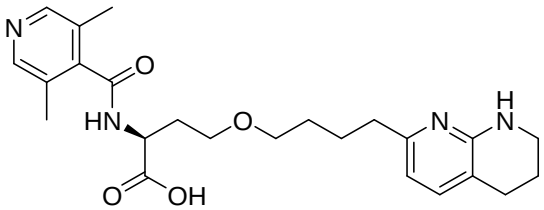
N-(2,6-diclorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,6-diclorobenzoico. LCMS teórica m/z = 479,1. [M+H]+, encontrada 480,1.

Ejemplo 316, compuesto 296



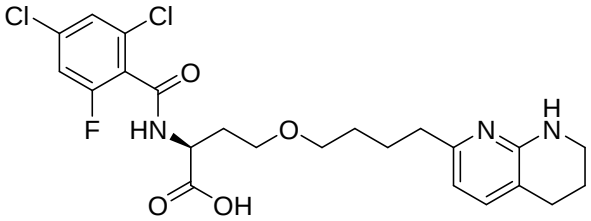
N-(3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. El isómero F1 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3,5-dimetilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 440,2. [M+H]+, encontrada 441,2.

Ejemplo 317, compuesto 297



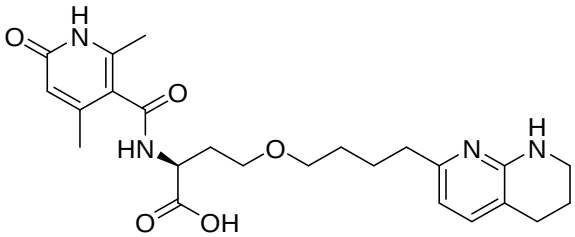
N-(3,5-dimetilisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3,5-dimetilisonicotínico. LCMS teórica m/z = 440,2. [M+H]+, encontrada 441,2.

Ejemplo 318, compuesto 298



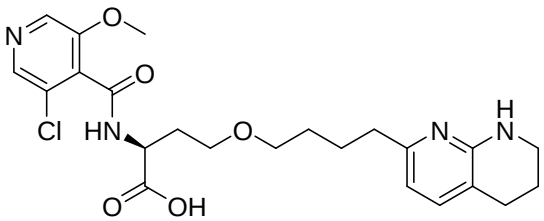
N-(2,4-dicloro-6-fluorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,4-dicloro-6-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 497,1; [M+H]+, encontrada 498,1.

Ejemplo 319, compuesto 299



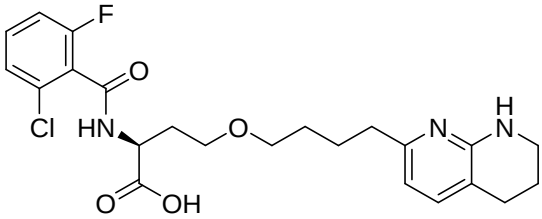
N-(2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico. LCMS teórica m/z = 456,2. [M+H]+, encontrada 457,2.

Ejemplo 320, compuesto 300



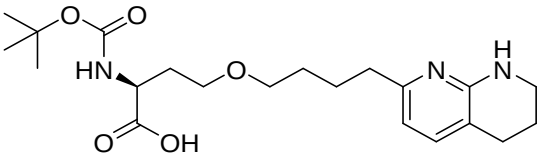
N-(3-cloro-5-metoxiisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-metoxiisonicotínico. LCMS teórica m/z = 476,2. [M+H]+, encontrada 477,1.

Ejemplo 321, compuesto 301



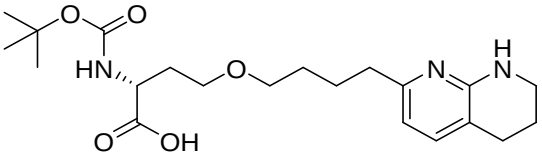
N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 463,2. [M+H]+, encontrada 464,2.

Ejemplo 322, compuesto 302



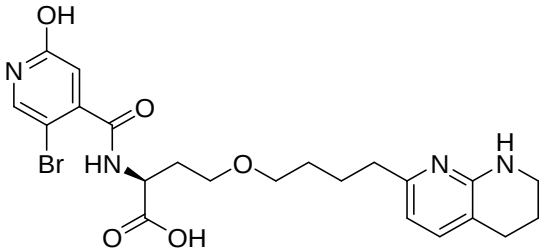
N-(terc-butoxicarbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 421,2. [M+H]+, encontrada 422,2.

Ejemplo 323, compuesto 303



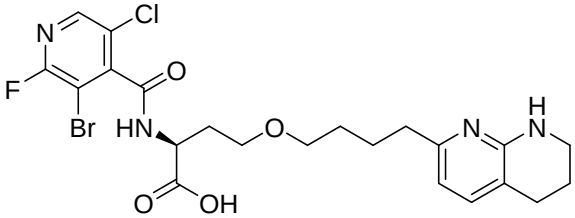
N-(terc-butoxicarbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. El isómero F1 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general N. LCMS teórica m/z = 421,2. [M+H]+, encontrada 422,2.

Ejemplo 324, compuesto 304



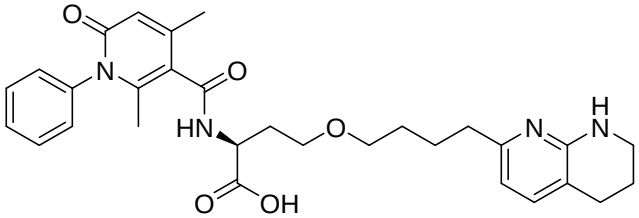
N-(5-bromo-2-cloroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 5-bromo-2-hidroxiisonicotínico. LCMS teórica m/z = 506,1. [M+H]+, encontrada 507,1.

Ejemplo 325, compuesto 305



N-(3-bromo-5-cloro-2-fluoroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-bromo-5-cloro-2-fluoroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 542,1. [M+H]+, encontrada 543,1.

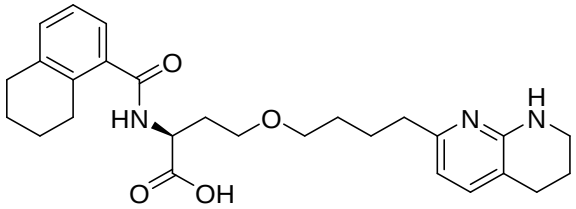
Ejemplo 326, compuesto 306



N-(2,4-dimetil-6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridin-3-carbonil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 2,4-dimetil-6-oxo-1-

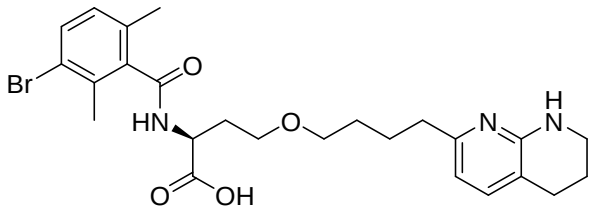
fenil-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico. LCMS teórica m/z = 532,3. [M+H]+, encontrada 533,3.

Ejemplo 327, compuesto 307



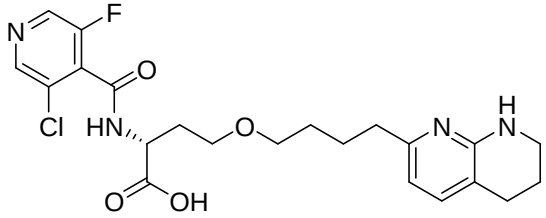
O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carbonil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico. LCMS teórica m/z = 465,3. [M+H]+, encontrada 466,2.

Ejemplo 328, compuesto 308



N-(3-bromo-2,6-dimetilbenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-bromo-2,6-dimetilbenzoico. LCMS teórica m/z = 517,2. [M+H]+, encontrada 518,2.

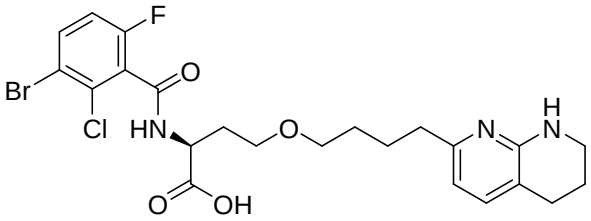
Ejemplo 329, compuesto 309



N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. El isómero F1 se empleó en el Esquema general F-2 usando el

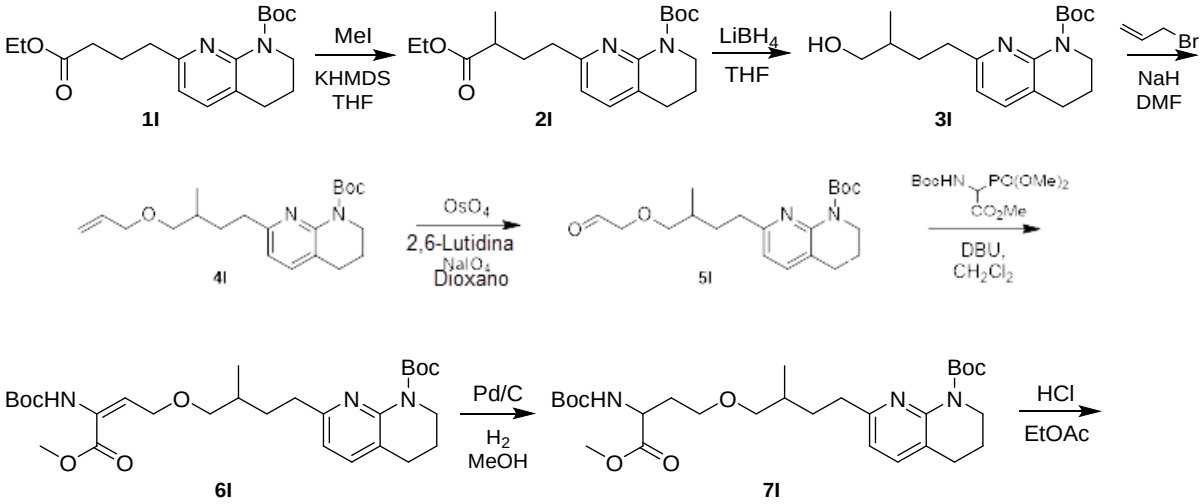
Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-fluoroisonicotínico. LCMS teórica m/z = 464,1. [M+H]+, encontrada 465,1.

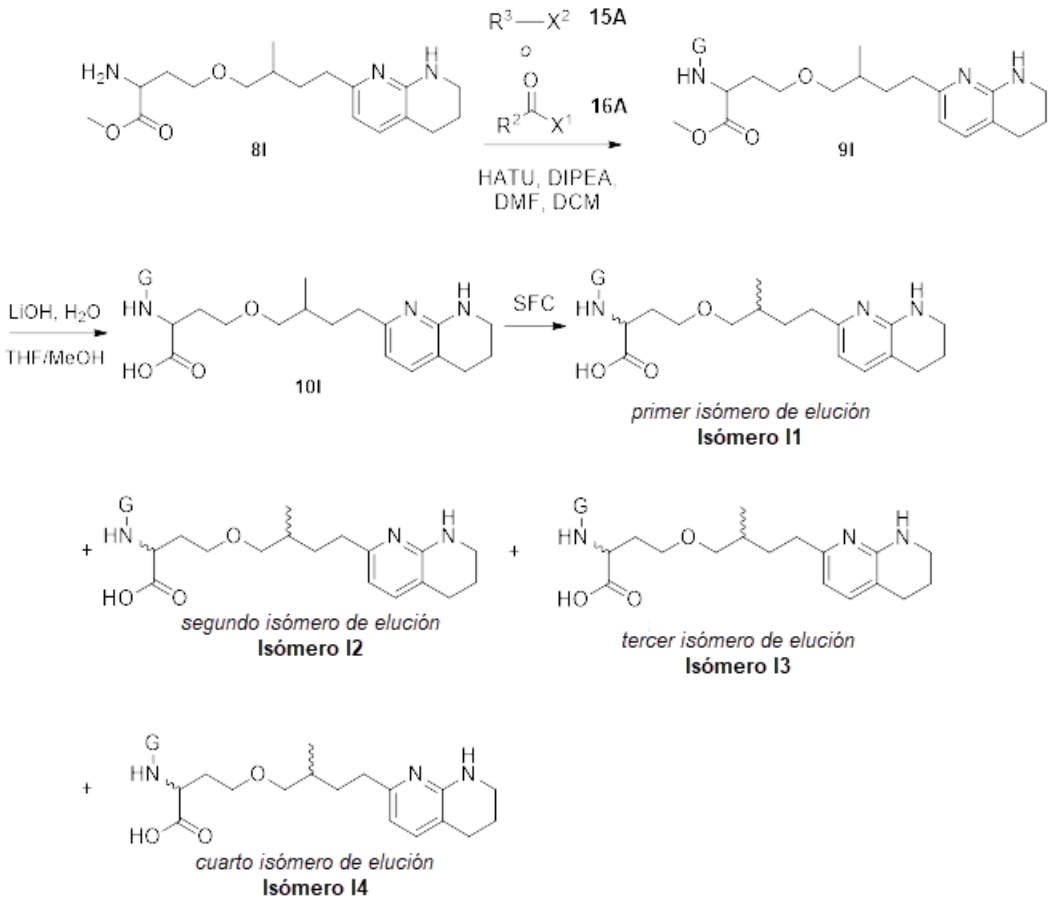
Ejemplo 330, compuesto 310



N-(3-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. El isómero F2 se empleó en el Esquema general F-2 usando el Procedimiento general I con ácido 3-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoico. LCMS teórica m/z = 541,1. [M+H]+, encontrada 542,1.

Esquema general I

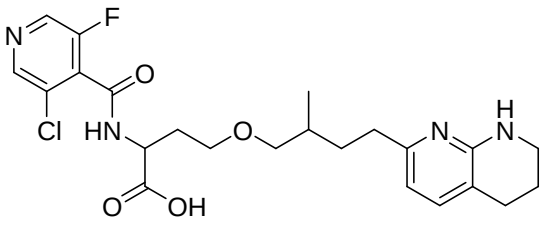




terc-butil 7-(4-hidroxi-3-metilbutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridin-1(2H)-carboxilato (2I en Esquema I). A una solución de terc-butil 7-(4-etoxi-4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxylato (1I en Esquema I, 20 g, 57,40 mmol) y MeI (8,15 g, 57,40 mmol) en THF (200 ml) se le agregó KHMDS (1 M, 57,40 ml) gota a gota en N_2 a -78 °C y la mezcla resultante se permitió agitar durante 1 hora a -78 °C. La mezcla luego se calentó a 0 °C y luego a esto se le agregó lentamente EtOAc (100 ml) seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (600 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para obtener el compuesto del título. Partiendo del compuesto del título, el resto de las reacciones del

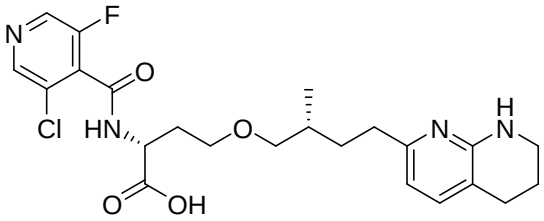
Esquema I se llevaron a cabo de forma análoga a las reacciones correspondientes del Esquema C/Procedimiento general C para proporcionar los siguientes cinco compuestos.

Ejemplo 331, compuesto 311



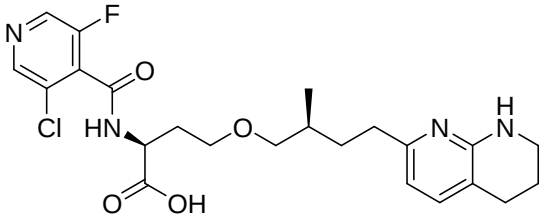
N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-(2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 3-cloro-5-fluoroisonicotínico mediante el cual el compuesto del título se aisló como una mezcla racémica. LCMS teórica m/z = 478,1. [M+H]+, encontrada 479,1.

Ejemplo 332, compuesto 312



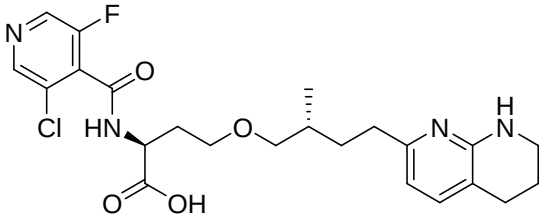
N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-((R)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 3-cloro-5-fluoroisonicotínico para proporcionar una mezcla racémica. El compuesto del título se aisló de la mezcla racémica como el cuarto isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 478,1. [M+H]+, encontrada 479,1.

Ejemplo 333, compuesto 313



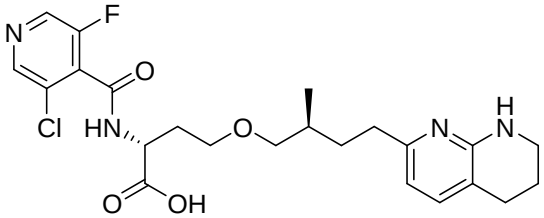
N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-((S)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 3-cloro-5-fluoroisonicotínico para proporcionar una mezcla racémica. El compuesto del título se aisló de la mezcla racémica como el primer isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 478,1. [M+H]+, encontrada 479,1.

Ejemplo 334, compuesto 314



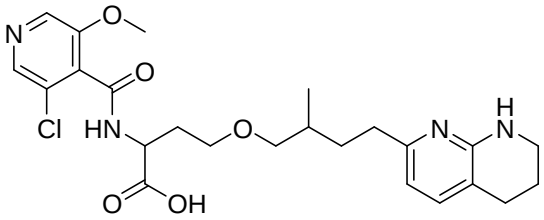
N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-((R)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 3-cloro-5-fluoroisonicotínico para proporcionar una mezcla racémica. El compuesto del título se aisló de la mezcla racémica como el segundo isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 478,1. [M+H]+, encontrada 479,1.

Ejemplo 335, compuesto 315



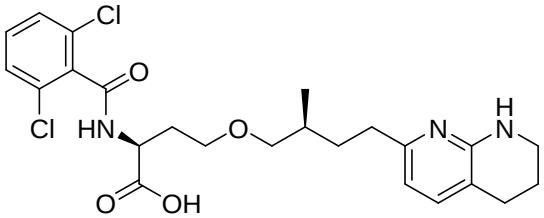
N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-((S)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 3-cloro-5-fluoroisonicotínico para proporcionar una mezcla racémica. El compuesto del título se aisló de la mezcla racémica como el tercer isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 478,1. [M+H]+, encontrada 479,1.

Ejemplo 336, compuesto 316



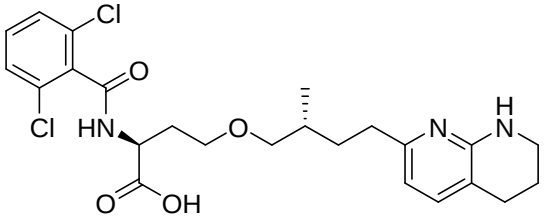
N-(3-cloro-5-metoxiisonicotinoil)-O-(2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 3-cloro-5-metoxiisonicotínico para proporcionar una mezcla racémica. El compuesto del título se aisló de la mezcla racémica mediante HPLC de fase inversa preparativa. LCMS teórica m/z = 490,2. [M+H]+, encontrada 490,9.

Ejemplo 337, compuesto 317



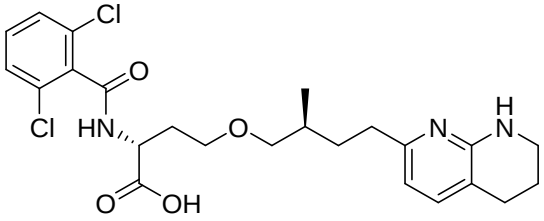
N-(2,6-diclorobenzoil)-O-((S)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 2,6-diclorobenzoico. El compuesto del título se aisló como primer isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 493,2. [M+H]+, encontrada 494,2.

Ejemplo 338, compuesto 318



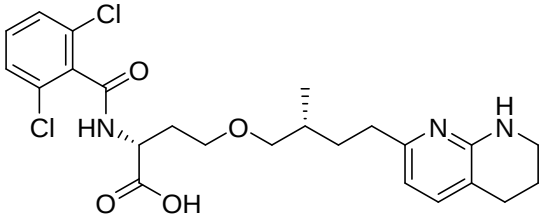
N-(2,6-diclorobenzoil)-O-((R)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 2,6-diclorobenzoico. El compuesto del título se aisló como el segundo isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 493,2. [M+H]+, encontrada 494,2.

Ejemplo 339, compuesto 319



N-(2,6-diclorobenzoil)-O-((S)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 2,6-diclorobenzoico. El compuesto del título se aisló como el tercer isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 493,2. [M+H]+, encontrada 494,2.

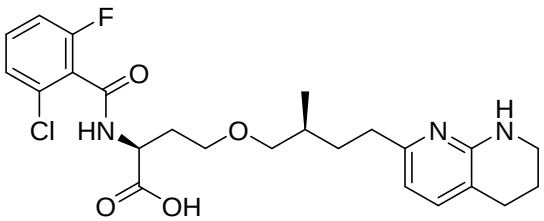
Ejemplo 340, compuesto 320



N-(2,6-diclorobenzoil)-O-((R)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el

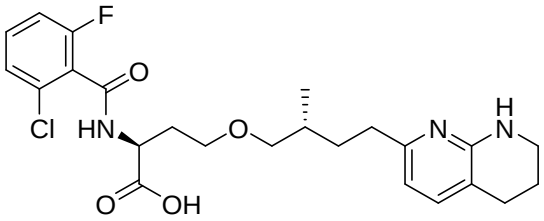
Procedimiento general N con ácido 2,6-diclorobenzoico. El compuesto del título se aisló como el cuarto isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 493,2. [M+H]+, encontrada 494,2.

Ejemplo 341, compuesto 321



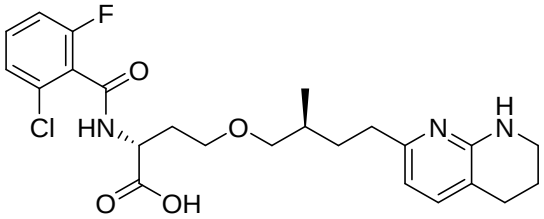
N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-((S)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico. El compuesto del título se aisló como primer isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 477,2; [M+H]+, encontrada 478,1.

Ejemplo 342, compuesto 322



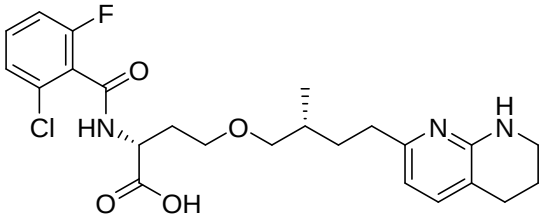
N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-((R)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico. El compuesto del título se aisló como el segundo isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 477,2; [M+H]+, encontrada 478,1.

Ejemplo 343, compuesto 323



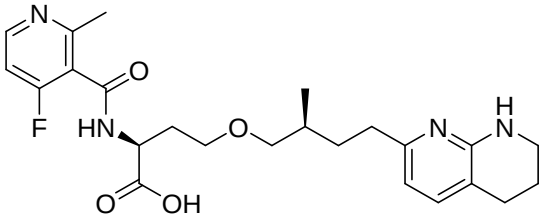
N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-((S)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico. El compuesto del título se aisló como el tercer isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 477,2; [M+H]+, encontrada 478,1.

Ejemplo 344, compuesto 324



N-(2-cloro-6-fluorobenzoil)-O-((R)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico. El compuesto del título se aisló como el cuarto isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 477,2; [M+H]+, encontrada 478,1.

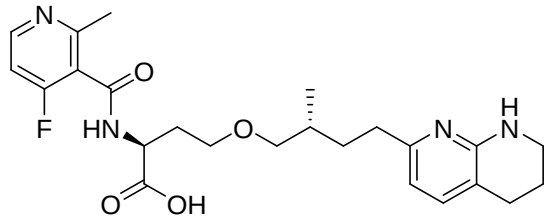
Ejemplo 345, compuesto 325



N-(4-fluoro-2-metilnicotinoil)-O-((S)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 4-fluoro-2-metilnicotínico. El compuesto

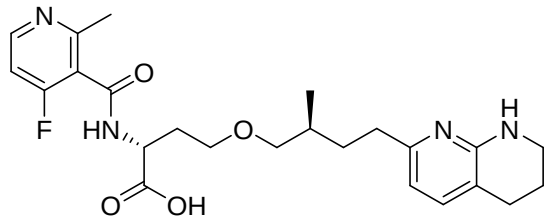
del título se aisló como primer isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 458,2; [M+H]+, encontrada 459,2.

Ejemplo 346, compuesto 326



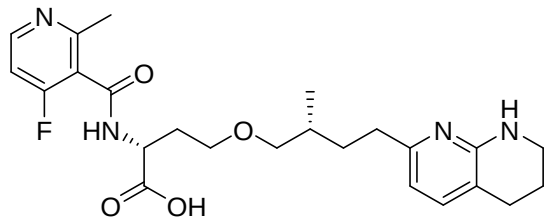
N-(4-fluoro-2-metilnicotinoil)-O-((R)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-L-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 4-fluoro-2-metilnicotínico. El compuesto del título se aisló como el segundo isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 458,2. [M+H]+, encontrada 459,2.

Ejemplo 347, compuesto 327



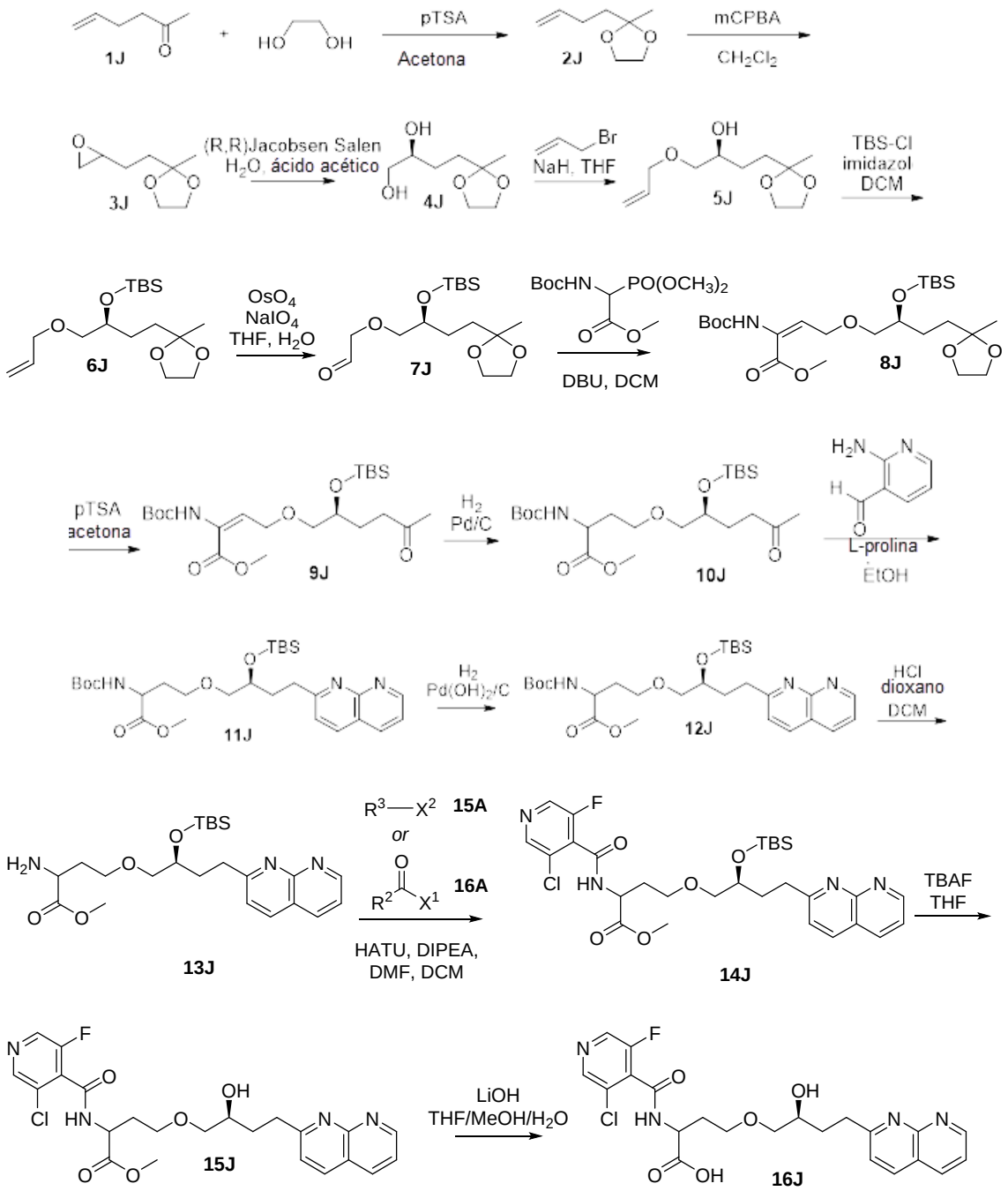
N-(4-fluoro-2-metilnicotinoil)-O-((S)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 4-fluoro-2-metilnicotínico. El compuesto del título se aisló como el tercer isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 458,2. [M+H]+, encontrada 459,2.

Ejemplo 348, compuesto 328



N-(4-fluoro-2-metilnicotinoil)-O-((R)-2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)-D-homoserina. Preparado de acuerdo con el Esquema general I usando el Procedimiento general N con ácido 4-fluoro-2-metilnicotínico. El compuesto del título se aisló como el cuarto isómero de elución mediante SFC. LCMS teórica m/z = 458,2. [M+H]+, encontrada 459,2.

Esquema general J



2-(but-3-en-1-il)-2-metil-1,3-dioxolano. A una solución dehex-5-en-2-ona (18 ml, 155 mmol) en tolueno (155 ml) se le agregó etilenglicol (11,3 ml, 202 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (2,96 g, 15,5 mmol)) y la mezcla resultante se agitó a 110 °C durante la noche y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

2-metil-2-(2-(oxiran-2-il)etil)-1,3-dioxolano. A una solución de 2-(but-3-en-1-il)-2-metil-1,3-dioxolano (15,8 g, 111 mmol) en DCM (200 ml) se le agregó ácido*m*-cloroperoxibenzoico (23 g, 134 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante la noche y se diluyó con agua y DCM. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

(S)-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butano-1,2-diol. A una solución de 2-metil-2-(2-(oxiran-2-il)etil)-1,3-dioxolano (5,3 g, 33 mmol) en tolueno (67 ml) se le agregó (R,R)-(-)-*N,N*»-bis(3,5-di-tercbutilsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto(II) (40,55 mg, 0,07 mmol), ácido acético (0,04 ml, 0,67 mmol), y agua (0,33 ml, 18,5 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a ta durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

(S)-1-(aliloxi)-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butan-2-ol. A una solución de S)-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butan-1,2-diol en THF (34 ml) se le agregó NaH (410 mg, 10,2 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a ta. Después de 1 hora, se agregó bromuro de alilo (0,9 ml, 10,2 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a ta durante la

noche y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para obtener el compuesto del título.

(S)-((1-(aliloxi)-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butan-2-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano. A una solución de (S)-1-(aliloxi)-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butan-2-ol (1,00 g, 4,6 mmol) en CH_2Cl_2 (9 ml) se le agregó imidazol (1,1 g, 16 mmol) y TBSCl (1,8 ml, 6,9 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a ta durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para obtener el compuesto del título.

(S)-2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)acetaldehído. A una solución de (S)-((1-(aliloxi)-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butan-2-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano (1,1 g, 2,4 mmol) en 3:1 THF/H_2O (15 ml) se le agregó $NaIO_4$ (2,1 g, 9,7 mmol) y OsO_4 (0,04 ml, 0,121 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a ta durante 3 horas y se diluyó con bicarbonato de sodio saturado, tiosulfato de sodio saturado, y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

(S,E)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)but-2-enoato de metilo. A una solución de (S)-2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)acetaldehído (1,1 mg, 2,4 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se le agregó 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (718 mg, 5,3 mmol) y DBU (0,53 ml, 3,50 mmol) y la mezcla resultante se permitió agitar a ta iudurante 2 horas y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto

se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar el compuesto del título.

(S,E)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-((2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxohexil)oxi)but-2-enoato de metilo. A una solución de (S,E)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)butoxi)but-2-enoato de metilo (12,4 mg, 0,02 mmol) en CH_3CN/H_2O 4:1 (0,5 ml) se le agregó DDQ (0,9 mg, 0,004 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a ta durante 2 horas y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar el compuesto del título.

N-(terc-butoxicarbonil)-O-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxohexil)homoserinato de metilo. A una solución de (S,E)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-((2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxohexil)oxi)but-2-enoato de metilo metilo (195 mg, 0,334 mmol) en MeOH (2 ml) $Pd(OH)_2/C$ (20 % en peso sobre carbono, 20 mg) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H_2 durante la noche y se filtró a través de Celite luego se concentró al vacío para dar el compuesto del título que estaba sin purificación adicional.

N-(terc-butoxicarbonil)-O-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserinato de metilo. A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-5-oxohexil)homoserinato de metilo (200 mg, 0,341 mmol) en EtOH (1 ml) se le agregó L-prolina (27,5 mg, 0,239 mmol) y 2-aminonicotinaldehído (83,4 mg, 0,683 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 75 °C durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal para dar el compuesto del título.

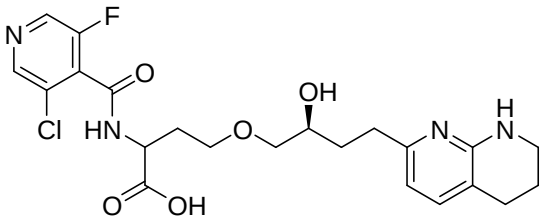
N-(terc-butoxicarbonil)-O-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserinato de metilo. A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserinato de metilo (67,1 mg,

0,10 mmol) en MeOH (2 ml) se le agregó $Pd(OH)_2/C$ (20 % en peso sobre carbono, 20 mg) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H_2 durante la noche y se filtró a través de Celite luego se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal para el compuesto del título.

O-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserinato de metilo. A una solución de N-(terct-butoxicarbonil)-O-((S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserinato de metilo (35,0 mg, 0,052 mmol) en DCM (0,1 ml) se le agregó 4 N HCl en 1,4-dioxano (0,06 ml, 0,207 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a ta durante la noche y luego se concentró al vacío para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-((S)-2-cloro-4-(1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserinato de metilo. A una solución de 4-[(2S)-2-[terc-butil(difenil)silil]oxi-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butoxi]-2-[(3-cloro-5-fluoro-piridine-4-carbonil)amino]butanoato de metilo (38,0 mg, 0,0518 mmol) en THF (0,1 ml) se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0,06 ml, 0,0622 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a ta durante 2 horas y se diluyó con NH_4Cl saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 349, compuesto 329

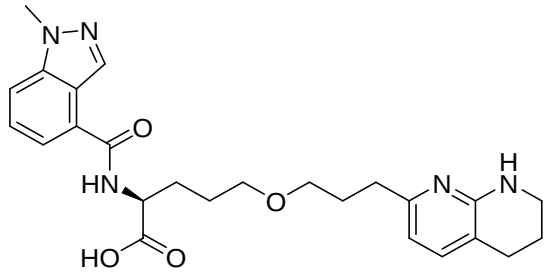


N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-((S)-2-cloro-4-(1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. A una solución de N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-((S)-2-hidroxi-4-(1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserinato de metilo (25,6 mg, 0,0518 mmol) en

THF/MeOH/H2O 3:1:1 se le agregó LiOH (9,9 mg, 0,41 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar a ta durante 4 horas. LCMS mostró conversión en producto, y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para producir N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-((S)-2-hidroxi-4-(1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina como una sal de TFA.

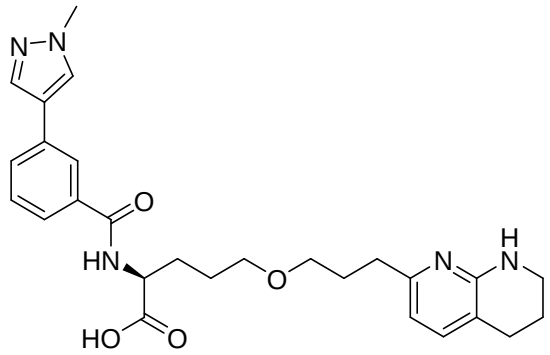
N-(3-cloro-5-fluoroisonicotinoil)-O-((S)-2-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)homoserina. (*Compuesto 329, preparación alternativa*) Preparado de acuerdo con el Esquema general J usando el Procedimiento general I con ácido 3-cloro-5-fluoroisonicotínico y el Procedimiento general N. La mezcla se neutralizó con AcOH y luego se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa para el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. LCMS teórica m/z = 480,2. [M+H]+, encontrada 481,1.

Ejemplo 350, compuesto 10



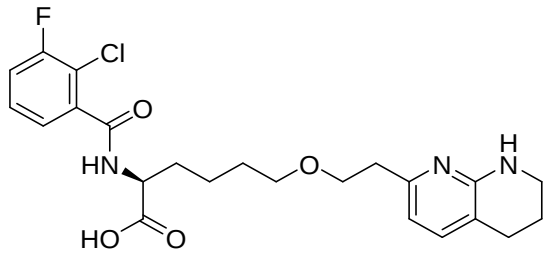
Ácido (S)-2-(1-metil-1H-indazol-4-carboxamido)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 con la excepción de que el ácido se reemplazó por ácido 1-metil-1H-indazol-4-carboxílico en la reacción con el intermedio 2i. LCMS teórica m/z = 465,2. [M+H]+, encontrada 466,1.

Ejemplo 351, compuesto 11



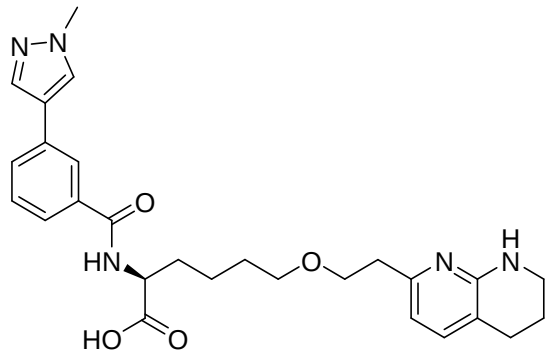
Ácido (S)-2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamido)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 con la excepción de que el ácido se reemplazó por ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico en la reacción con el intermedio 2i. LCMS teórica m/z = 491,2. [M+H]+, encontrada 492,2.

Ejemplo 352, compuesto 12



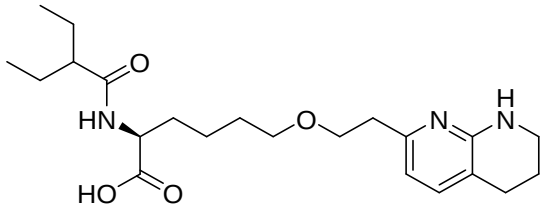
Ácido(S)-2-(2-cloro-3-fluorobenzamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 con la excepción de que el bromuro se reemplazó con 6-bromohex-1-eno en la reacción con el intermedio 2d y el ácido se reemplazó por ácido 2-cloro-3-fluorobenzoico en la reacción con el intermedio 2i. LCMS teórica m/z = 463,2. [M+H]+, encontrada 464,1.

Ejemplo 353, compuesto 13



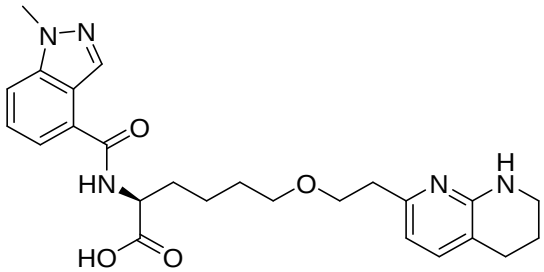
Ácido (S)-2-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 con la excepción de que el bromuro se reemplazó con 6-bromohex-1-eno en la reacción con el intermedio 2d y el ácido se reemplazó por ácido 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico en la reacción con el intermedio 2i. LCMS teórica m/z = 491,2. [M+H]+, encontrada 492,2.

Ejemplo 354, compuesto 16



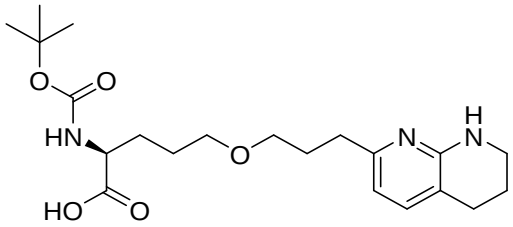
Ácido (S)-2-(2-etilbutanamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico*.* Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 con la excepción de que el bromuro se reemplazó con 6-bromohex-1-eno en la reacción con el intermedio 2d y el ácido se reemplazó por ácido 2-etilbutanoico en la reacción con el intermedio 2i. LCMS teórica m/z = 405,2. [M+H]+, encontrada 406,2.

Ejemplo 355, compuesto 17



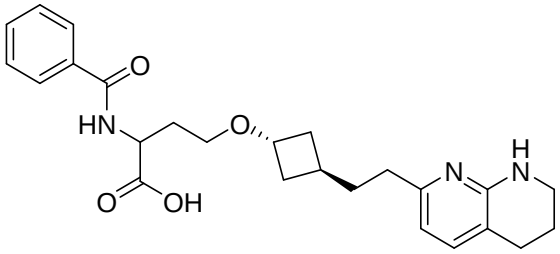
Ácido (S)-2-(1-metil-1H-indazol-4-carboxamido)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoicio*.* Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 con la excepción de que el bromuro se reemplazó con 6-bromohex-1-eno en la reacción con el intermedio 2d y el ácido se reemplazó por ácido 1-metil-1H-indazol-4-carboxílico en la reacción con el intermedio 2i. LCMS teórica m/z = 465,2. [M+H]+, encontrada 466,2.

Ejemplo 356, compuesto 20



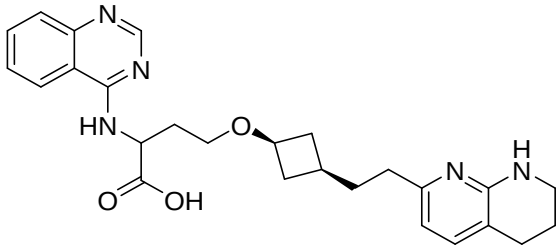
Ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propoxi)pentanoico. Preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 con la excepción de que el ácido se reemplazó por dicarbonato de di-*terc*-butilo en la reacción con el intermedio 2i. LCMS teórica m/z = 407,2. [M+H]+, encontrada 408,2.

Ejemplo 357, compuesto 21



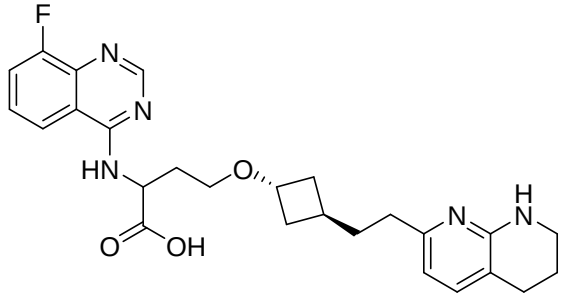
N-benzoil-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero D2 se empleó en el Esquema general D-2 usando el Procedimiento general I con ácido benzoico. LCMS teórica m/z = 437,2. [M+H]+, encontrada 438,8.

Ejemplo 358, compuesto 178



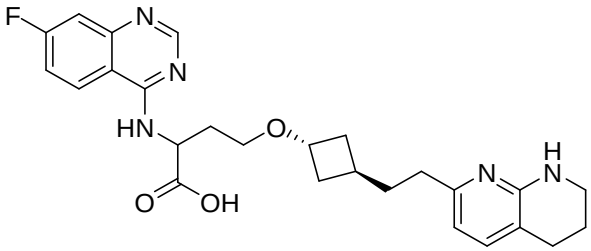
N-(quinazolin-4-il)-O-((1R,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general E con 4-cloroquinazolina. LCMS teórica m/z = 461,2. [M+H]+, encontrada 462,3.

Ejemplo 359, compuesto 179



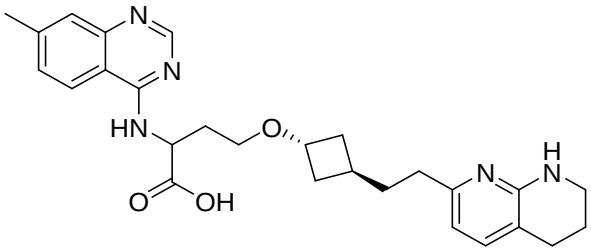
N-(8-fluoroquinazolin-4-il)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina*.* El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general E con 4-cloro-8-fluoroquinazolina. LCMS teórica m/z = 479,2. [M+H]+, encontrada 480,2.

Ejemplo 360, compuesto 180



N-(7-fluoroquinazolin-4-il)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina*.* El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general E con 4-cloro-7-fluoroquinazolina. LCMS teórica m/z = 479,2. [M+H]+, encontrada 480,2.

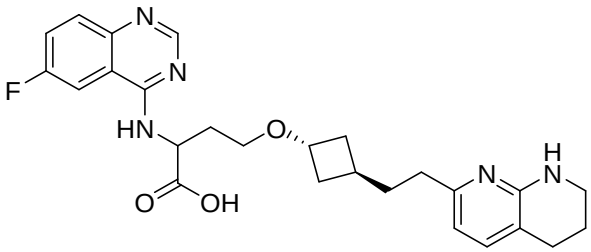
Ejemplo 361, compuesto 181



N-(7-metilquinazolin-4-il)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina*.* El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2

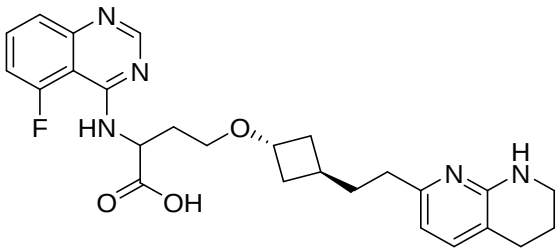
usando el Procedimiento general E con 4-cloro-7-metilquinazolina. LCMS teórica m/z = 475,3. [M+H]+, encontrada 476,3.

Ejemplo 362, compuesto 182



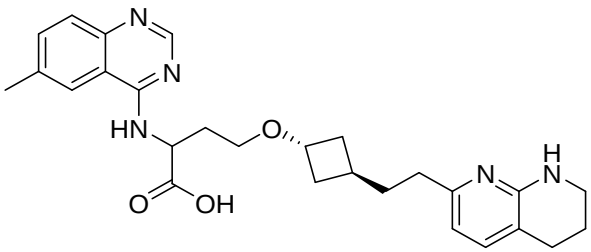
N-(6-fluoroquinazolin-4-il)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general E con 4-cloro-6-fluoroquinazolina. LCMS teórica m/z = 479,2. [M+H]+, encontrada 480,2.

Ejemplo 363, compuesto 183



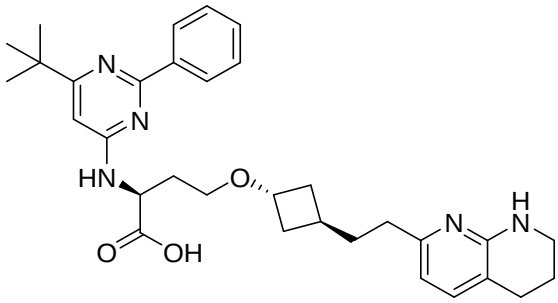
N-(5-fluoroquinazolin-4-il)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general E con 4-cloro-5-fluoroquinazolina. LCMS teórica m/z = 479,2. [M+H]+, encontrada 480,2.

Ejemplo 364, compuesto 184



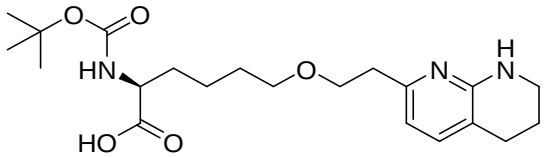
N-(6-metilquinazolin-4-il)-O-((1S,3R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general E con 4-cloro-6-metilquinazolina. LCMS teórica m/z = 475,3. [M+H]+, encontrada 476,3.

Ejemplo 365, compuesto 185



N-(6-(terc-butil)-2-fenilpirimidin-4-il)-O-((1S,3S)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)ciclobutil)-L-homoserina. El isómero E2 se empleó en el Esquema general E-2 usando el Procedimiento general E con 4-(terc-butil)-6-cloro-2-fenilpirimidina. LCMS teórica m/z = 543,3. [M+H]+, encontrada 544,3.

Ejemplo 366, compuesto 23



Ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etoxi)hexanoico. Se preparó mediante el mismo procedimiento usado para preparar el Ejemplo 2 con la excepción de que el bromuro se reemplazó con 6-bromohex-1-eno en la reacción con el intermedio 2d y el ácido se reemplazó por dicarbonato de di-*terc*-butilo en la reacción con el intermedio 2i. LCMS teórica m/z = 407,2. [M+H]+, encontrada 408,2.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo B1- Ensayo de unión al receptor de integrina basado en proximidad para determinar la potencia del inhibidor

La potencia bioquímica de los compuestos se determinó usando un ensayo basado en la proximidad (ALPHASCREEN®, Perkin Elmer, Waltham, MA) como se describió anteriormente (Ullman EF et al., Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU., vol. 91, páginas 5426–5430, junio de 1994). Para medir la potencia de los inhibidores de la unión a la integrina $\alpha_v\beta_6$ humana, se incubaron compuestos inhibidores e integrina junto con TGF-b1 LAP y anticuerpo anti-LAP biotinilado más microesferas aceptoras y donantes, siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las microesferas donantes se recubrieron con estreptavidina. Las microesferas aceptoras tenían un quelante de Ni de ácido nitrilotriacético, para la fijación a una etiqueta 6xHis en la integrina $\alpha_v\beta_6$ humana. Todas las incubaciones se produjeron a temperatura ambiente en 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1 % BSA complementado con 1 mm tanto de $CaCl_2$ como de $MgCl_2$.

El orden de adición de los reactivos fue el siguiente:

1. La integrina Alpha-v-beta-6, el compuesto inhibidor de prueba, LAP, el anticuerpo anti-LAP biotinilado y las microesferas aceptoras se agregaron conjuntamente.

2. Después de 2 horas, se agregaron microesferas donantes. Después de otra incubación de 30 minutos, se leyeron las muestras.

Se evaluó la fijación a la integrina al excitar microesferas donantes a 680 nm y medir la señal fluorescente producida, entre 520-620 nm, con un lector de placas multimodo SynergyNeo2 de Biotek Instruments (Winooski, VT, EE. UU.). Se evaluó la potencia del compuesto al determinar las concentraciones de inhibidor necesarias para

reducir la emisión de luz fluorescente en un 50 %. Se llevó a cabo un análisis de los datos para las determinaciones de IC_{50} mediante análisis de regresión logística de cuatro parámetros no lineal con Dotmatics ELN Software (Core Informatics Inc., Branford, CT). Los valores IC_{50} para los compuestos en los Ejemplos se proporcionan a continuación en la Tabla B-1 en rangos: menos de 50 nM; de más de 50 nM a 250 nM; de más de 250 nM a 1000 nM; y más de 1000 nM.

TABLA B-1

Ejemplo núm.	IC50 (nM)	Ejemplo núm.	IC50 (nM)
1	<50	4	>1000
5	>50-250	6	>250-1000
7	>50-250	8	>250-1000
9	>50-250	10	>50-250
11	>50-250	12A	>50-250
13	>250-1000	14	<50
15	<50	16	<50
17	<50	18	>50-250
19	<50	20	<50
21	<50	22	<50
23	<50	24	<50
25	<50	26	<50
27	<50	28	<50

Ejemplo núm.	IC50 (nM)
29	<50
31	<50
33	<50
35	>50-250
37	<50
39	>50-250
41	<50
43 ††	>250-1000
45	>50-250
47 ††	>250-1000
49	>50-250
51	<50
53	>50-250
55	>250-1000
57	>250-1000
59*	>1000
61*	>1000
63**	<50
65**	<50

Ejemplo núm.	IC50 (nM)
30	<50
32	<50
34	>50-250
36	<50
38	>50-250
40	>50-250
42 †	>50-250
44	>50-250
46 †	>250-1000
48	>250-1000
50	<50
52	<50
54	>50-250
56	>50-250
58*	>1000
60*	>50-250
62**	<50
64**	<50
66	>50-250

Ejemplo núm.	IC50 (nM)
67	>50-250
69	>250-1000
71 ††	>1000
73	>50-250
75 ††	>250-1000
77 ††	>1000
79 ††	>50-250
81 ††	>1000
83*	>1000
85*	>250-1000
87*	>250-1000
89*	>250-1000
91*	>50-250
93*	>50-250
95*, †	>1000
97**	<50
99**	<50
101**	<50
103**	<50

Ejemplo núm.	IC50 (nM)
68	>250-1000
70 †	>50-250
72	<50
74 †	>1000
76 †	>250-1000
78 †	>1000
80 †	>50-250
82*	>250-1000
84*	<50
86*	>250-1000
88*	>50-250
90*	>250-1000
92*	>250-1000
94*	>50-250
96*, ††	>250-1000
98**	<50
100**	>50-250
102**	<50
104**	<50

Ejemplo núm.	IC50 (nM)
105**	<50
107**	<50
109**	<50
111**, ††	<50
113**	<50
115**	<50
117**	<50
119**	>50-250
121**	<50
123**	<50
125**	>50-250
127**	<50
129**	>50-250
131**	<50
133**	<50
135**	>50-250
137**	>250-1000
139**	>1000
141**	<50

Ejemplo núm.	IC50 (nM)
106**	<50
108**	<50
110**, †	>50-250
112**	>50-250
114**	<50
116**	<50
118**	<50
120**	<50
122**	>50-250
124**	<50
126**	<50
128**	>50-250
130**	>50-250
132**	>50-250
134**	>50-250
136**	<50
138**	>50-250
140**	>250-1000
142**	>50-250

Ejemplo núm.	IC50 (nM)
143**	>250-1000
145A††	>250-1000
146**	>50-250
148**	>250-1000
150**	>250-1000
152**	<50
154**	>250-1000
155**, ††	<50
158**	<50
160**	>50-250
162**, ††	<50
163**, ††	>50-250
165**	<50
168**	>50-250
170**	<50
172**	<50
174**	<50
175**††	<50
176**††	>50-250

Ejemplo núm.	IC50 (nM)
144**	>250-1000
145B†	>50-250
147**	<50
149**	>50-250
151**	<50
153**	<50
155**, †	<50
157**	<50
159**	<50
161**	<50
163**,†	>50-250
164**	<50
166**	>50-250
169**	>50-250
171**	<50
173**	<50
175**†	<50
176**†	<50
177**	>50-250

Ejemplo núm.	IC50 (nM)
179**	>50-250
180**††	>50-250
182**	>50-250
184**	<50
187	>250-1000
189	>50-250
199**	>50-250
225**	>250-1000
227*	>250-1000
229**	>50-250

Ejemplo núm.	IC50 (nM)
180 ** †	<50
181**	<50
183**	>50-250
185**	<50
188	>50-250
190**	<50
224	<50
226**	>250-1000
228**	<50

* Se analizó el primer compuesto de elución del esquema sintético general mencionado.

** Se analizó el segundo compuesto de elución del esquema sintético general mencionado.

† Se analizó el primer compuesto de elución de la última etapa de cromatografía descrita en el ejemplo.

†† Se analizó el segundo compuesto de elución de la última etapa de cromatografía descrita en el ejemplo

Ejemplo B2—Compuestos adicionales inhiben potencialmente $\alpha_V\beta_6$ en un ensayo basado en proximidad

La potencia bioquímica de los compuestos para inhibir la integrina $\alpha_v\beta_6$ se determinó para una segunda serie de compuestos usando un ensayo basado en la proximidad (ALPHASCREEN®, Perkin Elmer, Waltham, MA) como se describe previamente (Ullman EF et al., Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU., vol. 91, páginas 5426–5430, junio de 1994). Para medir la potencia de los inhibidores de la unión a la integrina $\alpha_v\beta_6$ humana, se incubaron compuestos inhibidores e integrina junto con TGF-b1 LAP y anticuerpo anti-LAP biotinilado más microesferas aceptoras y donantes, siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las microesferas donantes se recubrieron con estreptavidina. Las microesferas aceptoras tenían un quelante de Ni de ácido nitrilotriacético, para la fijación a una etiqueta 6xHis en la integrina $\alpha_v\beta_6$ humana. Todas las incubaciones se produjeron a temperatura ambiente en 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1 % BSA complementado con 1 mm tanto de $CaCl_2$ como de $MgCl_2$.

El orden de adición de los reactivos fue el siguiente:

1. La integrina Alpha-v-beta-6, el compuesto inhibidor de prueba, LAP, el anticuerpo anti-LAP biotinilado y las microesferas aceptoras se agregaron conjuntamente.

2. Después de 2 horas, se agregaron microesferas donantes. Después de otra incubación de 30 minutos, se leyeron las muestras.

Se evaluó la fijación a la integrina al excitar microesferas donantes a 680 nm y medir la señal fluorescente producida, entre 520-620 nm, usando un lector de placas multimodo SynergyNeo2 de Biotek Instruments (Winooski, VT, EE. UU.). Se evaluó la potencia del compuesto al determinar las concentraciones de inhibidor necesarias para reducir la emisión de luz fluorescente en un 50 %. Se llevó a cabo un análisis de los datos para las determinaciones de IC_{50} mediante análisis de regresión logística de

cuatro parámetros no lineal con Dotmatics ELN Software (Core Informatics Inc., Branford, CT).

Ejemplo B3—Los compuestos inhiben potencialmente $\alpha_v\beta_1$ en un ensayo basado en la proximidad

La potencia bioquímica de los compuestos para inhibir la integrina $\alpha_v\beta_1$ se determinó usando un ensayo basado en la proximidad (ALPHASCREEN®, Perkin Elmer, Waltham, MA) como se describió anteriormente (Ullman EF et al., Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU., vol. 91, páginas 5426–5430, junio de 1994). Para medir la potencia de los inhibidores de la unión a la integrina αvβ1 humana, se incubaron compuestos inhibidores e integrina junto con TGF-b1 LAP y anticuerpo anti-LAP biotinilado más microesferas aceptoras y donantes, siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las microesferas donantes se recubrieron con estreptavidina. Las microesferas aceptoras tenían un quelante de Ni de ácido nitrilotriacético, para la fijación a una etiqueta 6xHis en la integrina $\alpha_v\beta_1$ humana. Todas las incubaciones se produjeron a temperatura ambiente en 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1 % BSA complementado con 1 mm tanto de $CaCl_2$ como de $MgCl_2$.

El orden de adición de los reactivos fue el siguiente:

1. La integrina Alfa-v-beta-1, el compuesto inhibidor de prueba, LAP, el anticuerpo anti-LAP biotinilado y las microesferas aceptoras se agregaron conjuntamente.

2. Después de 2 horas, se agregaron microesferas donantes. Después de otra incubación de 30 minutos, se leyeron las muestras.

Se evaluó la fijación a la integrina al excitar microesferas donantes a 680 nm y medir la señal fluorescente producida, entre 520-620 nm, con un lector de placas multimodo SynergyNeo2 de Biotek Instruments (Winooski, VT, EE. UU.). Se evaluó la

potencia del compuesto al determinar las concentraciones de inhibidor necesarias para reducir la emisión de luz fluorescente en un 50 %. Se llevó a cabo un análisis de los datos para las determinaciones de IC_{50} mediante análisis de regresión logística de cuatro parámetros no lineal con Dotmatics ELN Software (Core Informatics Inc., Branford, CT). Los valores IC_{50} para los compuestos en los Ejemplos se proporcionan en la FIG. 2, Tabla B-2 en rangos: 50 nM y menos; de más de 50 nM a 250 nM; de más de 250 nM a 1000 nM; y más de 1000 nM.

Resultados de inhibición combinados de los Ejemplos B1, B2 y B3

La **Tabla B-2**, **FIG**. **2**, muestra datos de IC_{50} de los **Ejemplos B1, B2** y **B3** para la inhibición de la integrina $\alpha_V\beta_1$ y $\alpha_V\beta_6$ en los ensayos en fase sólida y la inhibición de la integrina $\alpha_V\beta_1$ y $\alpha_V\beta_6$ humana en los ensayos ALFASCREEN® basados en proximidad. Los datos de IC_{50} se muestran en cuatro rangos: 50 nM y menos; de 50 nM a menos de 250 nM; de más de 250 nM a menos de 1000 nM; y de 1000 nM y más.