

DERIVADOS DE NAFTIRIDINONA PARA EL TRATAMIENTO DE UNA ENFERMEDAD O UN TRASTORNO

CAMPO TÉCNICO.

[001] La presente invención está dirigida a compuestos de naftiridinona, el uso de los mismos para inhibir el canal GIRK1/4 y métodos para tratar una enfermedad o un trastorno usando los mismos.

ANTECEDENTES

[002] En el nódulo sinoauricular se inicia un ciclo cardíaco normal, que produce un estímulo eléctrico excitatorio que se propaga de manera ordenada por todo el miocardio auricular y ventricular para inducir una contracción (sístole). En el nivel celular, el impulso eléctrico excitatorio desencadena el potencial de acción cardíaco. Este se caracteriza por una despolarización inicial rápida de la membrana, seguida de una fase de meseta y una repolarización subsiguiente para retornar al potencial de reposo de la membrana. El potencial de acción cardíaco gobierna la propagación de la señal por todo el corazón. Por ejemplo, la tasa de despolarización celular inicial determina la velocidad a la que se propagan los estímulos excitatorios. La duración de la fase de repolarización determina la duración del potencial de acción (APD, conforme a sus siglas en inglés) y el período refractario, o el tiempo en el que un cardiomiocito no puede responder a otro estímulo eléctrico.

[003] Las anomalías en el potencial de acción cardíaco están asociadas con arritmia. Por ejemplo, la reducción excesiva de la duración del potencial de acción y el período refractario asociado pueden proporcionar un sustrato para la así denominada taquiarritmia de reentrada. En esta condición, en lugar de propagarse normalmente, un impulso cardíaco se retroalimenta a través del tejido excitable para formar un circuito de reentrada (Waldo *et al.*, *Lancet* 341, 1189–1193). Se cree que los fármacos antiarrítmicos de clase III existentes funcionan al alargar la APD y el período refractario efectivo (ERP, conforme a sus siglas en inglés) asociado, de modo de minimizar así el riesgo de reexcitación y la posterior formación de circuitos fibrilatorios de reentrada (Singh *et al.*, *British Journal of pharmacology*, 39, 675–687).

[004] Ciertos fármacos antiarrítmicos de clase III (p. ej., sotalol) se utilizan en el tratamiento de la fibrilación auricular (AF, por sus siglas en inglés). La AF es la forma más común de arritmia cardíaca sostenida en humanos, y se caracteriza por contracciones fibrilatorias que comprometen la función auricular. La AF se asocia con eventos cardiovasculares adversos. En particular, la presencia de AF es un factor de riesgo independiente para el accidente cerebrovascular tromboembólico, insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas (Estes *et al.*, (2008). *Journal of the American College of Cardiology* 51, 865–884) (Fang *et al.*, 2008. *Journal of the American College of Cardiology* 51, 810–815). La AF también puede reducir la calidad de vida en algunos pacientes, al inducir palpitaciones y reducir la tolerancia al ejercicio (Thrall *et al.*, 2006. *The American Journal of Medicine* 119, 448.e441–419). El objetivo de la terapia antiarrítmica para la AF es evitar estos efectos y resultados adversos.

[005] Un inconveniente de los fármacos antiarrítmicos de Clase III existentes es que actúan para prolongar el período refractario efectivo, tanto en las aurículas como en los ventrículos. La prolongación excesiva en el tejido ventricular alarga el intervalo QTc, y puede ser proarrítmica, y se sabe que ciertos fármacos con este mecanismo de acción (p. ej., dofetilida) inducen arritmias ventriculares potencialmente mortales, tales como Torsades de Pointes (Redfern et al., 2003). *Cardiovascular Research*, 58, 32–45). Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar una nueva terapia antiarrítmica para la AF, que se dirija selectivamente al tejido auricular, y no al ventricular.

[006] La configuración y la duración del potencial de acción cardíaco se controlan en el nivel celular mediante la acción de múltiples canales iónicos de membrana diferentes. Por ejemplo, la fase de despolarización inicial está mediada por la entrada de iones de sodio a través del canal $\text{Na}_v1.5$ específico cardíaco. Los canales de potasio son responsables de la última fase de la repolarización y, por lo tanto, ayudan a regular la duración general del potencial de acción. De hecho, los fármacos antiarrítmicos de clase III que se dirigen a los canales de potasio (p. ej., dofetilida) prolongan tanto la duración del potencial de acción como el período refractario efectivo. Hay varias variedades diferentes de canales de potasio de membrana (Schmitt et al., 2014. *Physiological reviews* 94, 609–653; Tamargo et al., 2004. *Cardiovascular research* 62, 9–33), que incluyen:

- Canales con entrada por voltaje ($\text{Kv}1-9$)
- Canales activados por calcio ($\text{KCa}1-2$)
- Canales de dominio de poro en tándem (p. ej., TASK)
- Canales de rectificación interior ($\text{Kir}1-6$)

[007] Mientras que la mayoría de los canales de potasio cardíacos contribuyen a la repolarización en tejidos tanto auriculares como ventriculares en humanos, se cree que se expresan dos $\text{K}_v1.5$ y $\text{GIRK}1/4$ (es decir, canal de potasio rectificador interno regulado por proteína G 1/4)– únicamente en las aurículas (Gaborit et al., 2007. *The Journal of Physiology* 582, 675–693). Este patrón de expresión específico de la aurícula hace que estos objetivos sean particularmente atractivos para las nuevas terapias antiarrítmicas para la AF, ya que no deberían tener los efectos ventriculares adversos de los fármacos de la Clase III existentes, tales como la dofetilida.

[008] Los mamíferos expresan cuatro canales GIRK diferentes ($\text{GIRK}1$, 2 , 3 y 4 ; codificados por *KCNJ3*, *KCNJ6*, *KCNJ9* y *KCNJ5*, respectivamente). Estas proteínas de abarcamiento de membrana están dispuestas como tetrámeros (homo o heterotetrámeros) para formar un canal de potasio funcional (Krapivinsky et al., 1995. *Nature* 374, 135–141). Estos canales están activados por entrada de ligandos (es decir, son regulados por la unión de ligandos a receptores acoplados a proteína G_i presentes en la misma membrana celular). Por ejemplo, el canal $\text{GIRK}1/4$ es un heterotetrámero (dos subunidades de $\text{GIRK}1$ y $\text{GIRK}4$) que se expresa fuertemente en los nódulos sinoauriculares y auriculoventriculares, así como en el miocardio auricular (Wickman et al., 1999. *Annals of the New York Academy of Sciences* 868, 386–398). Una función de este canal es mediar en la regulación autonómica de la frecuencia cardíaca. La acetilcolina liberada tras la estimulación parasimpática de

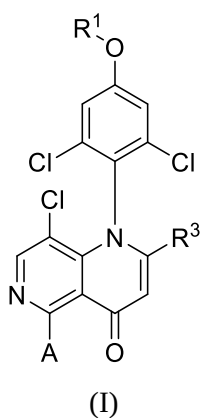
las neuronas eferentes vagales cardíacas se une a los receptores muscarínicos M2 acoplados a Gi en el corazón. Esto libera subunidades $G\beta\gamma$, que a su vez abren los canales GIRK1/4 para permitir la salida de potasio de los cardiomiocitos y así promover la repolarización de la membrana. En las células marcapasos que se despolarizan espontáneamente del nódulo sinoauricular, la magnitud de esta repolarización dicta el tiempo entre despolarizaciones y, por lo tanto, la frecuencia cardíaca. Debido a que está regulada por la acetilcolina, la corriente mediada por los canales GIRK1/4 se denomina I_{KACh} (Wickman et al., 1999).

[009] Varias líneas de evidencia apuntan hacia GIRK1/4 como un objetivo deseable contra la arritmia para la AF. En animales, la estimulación del nervio vagal promueve la liberación de acetilcolina de los aferentes vagales y un aumento de I_{KACh} . Esto a su vez acorta la duración del potencial de acción auricular (pero no el ventricular) y el período refractario efectivo, y puede inducir AF a través de un mecanismo de reentrada (Hashimoto et al., 2006. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society* 54, 136–141). En tejidos auriculares de seres humanos con AF persistente, así como de animales sometidos a marcapasos auricular rápido (un modelo aceptado para promover la remodelación eléctrica y la susceptibilidad a la AF), se ha demostrado que I_{KACh} está desregulado. Específicamente, el canal tiende a estar constitutivamente abierto, incluso en ausencia de acetilcolina (Cha et al., 2006. *Circulation* 113, 1730–1737; Voigt et al., 2014. *Advances in pharmacology* (San Diego, Calif) 70, 393–409). En estos estudios, se observa en pacientes y animales que la APD/ERP auricular es corta.

[010] Por lo tanto, el desarrollo de bloqueadores de GIRK1/4 sería beneficioso en el tratamiento de una variedad de enfermedades relacionadas con el corazón. Por estas razones, sigue existiendo la necesidad de desarrollar inhibidores de molécula pequeña de GIRK1/4.

SÍNTESIS.

[011] En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R¹ es (C₁–C₆)alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –OH, –C(O)NHR^a y un heterociclo de 4 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

A es –OR² o (C₁–C₆)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –SO₂(C₁–C₄)alquilo, –NHC(O)R^b, y –C(O)NHR^c;

R² es (C₁–C₆)alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –NHC(O)R^d y –C(O)NHR^e, donde el (C₁–C₆)alquilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –OH y –CN;

R^a, R^b, R^c, R^d, y R^e están cada uno seleccionados de manera independiente de H y (C₁–C₆)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más –OH; y

R³ es (C₁–C₄)alquilo.

[012] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una forma cristalina de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento.

[013] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

[014] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento y uno o más agentes farmacéuticos.

[015] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento.

[016] En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno se selecciona de arritmia cardíaca, fibrilación auricular, bradiarritmia, bradicardia, bloqueo cardíaco, síndrome del seno enfermo, hiperactivación parasimpática, hiperaldosteronismo primario, hipotensión, y síncope vasovagal. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno responde a la inhibición del receptor GIRK1/4.

[017] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento.

[018] En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para mantener un ritmo sinusal después de la cardioversión en un paciente con inicio persistente o reciente de fibrilación auricular o prevenir una recurrencia en un paciente con fibrilación auricular paroxismal, que

comprende administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento.

[019] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento para el uso como un medicamento.

[020] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno.

[021] En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) como se define en el presente documento para el uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno.

[022] Aún en otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno.

[023] Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS.

Figura A1–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–1 del Ejemplo 1.

Figura A1–2 muestra el termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial de la Modificación A–1 del Ejemplo 1.

Figura A1–3 muestra el Análisis Termogravimétrico de la Modificación A–1 del Ejemplo 1.

Figura A2–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–2 del Ejemplo 1.

Figura A2–2 muestra el termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial de la Modificación A–2 del Ejemplo 1.

Figura A2–3 muestra el Análisis Termogravimétrico de la Modificación A–2 del Ejemplo 1.

Figura A3–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–3 del Ejemplo 1.

Figura A3–2 muestra el termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial de la Modificación A–3 del Ejemplo 1.

Figura A3–3 muestra el Análisis Termogravimétrico de la Modificación A–3 del Ejemplo 1.

Figura A4–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–4 del Ejemplo 1.

Figura A4–2 muestra el termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial de la Modificación A–4 del Ejemplo 1.

Figura A4–3 muestra el Análisis Termogravimétrico de la Modificación A–4 del Ejemplo 1.

Figura A5–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–5 del Ejemplo 1.

Figura A5–2 muestra el termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial de la Modificación A–5 del Ejemplo 1.

Figura A5–3 muestra el Análisis Termogravimétrico de la Modificación A–5 del Ejemplo 1.

Figura A6–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–6 del Ejemplo 1.

Figura A7–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–7 del Ejemplo 1.

Figura A8–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–8 del Ejemplo 1.

Figura A9–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–9 del Ejemplo 1.

Figura A9–2 muestra el termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial de la Modificación A–9 del Ejemplo 1.

Figura A9–3 muestra el Análisis Termogravimétrico de la Modificación A–9 del Ejemplo 1.

Figura A10–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–10 del Ejemplo 1.

Figura A10–2 muestra el termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial de la Modificación A–10 del Ejemplo 1.

Figura A10–3 muestra el Análisis Termogravimétrico de la Modificación A–10 del Ejemplo 1.

Figura A11–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–11 del Ejemplo 1.

Figura A11–2 muestra el termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial de la Modificación A–11 del Ejemplo 1.

Figura A11–3 muestra el Análisis Termogravimétrico de la Modificación A–11 del Ejemplo 1.

Figura A12–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–12 del Ejemplo 1.

Figura A12–2 muestra el termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial de la Modificación A–12 del Ejemplo 1.

Figura A12–3 muestra el Análisis Termogravimétrico de la Modificación A–12 del Ejemplo 1.

Figura A13–1 muestra el patrón de difracción de rayos X en polvo de la Modificación A–13 del Ejemplo 1.

Figura A13–2 muestra el termograma de Calorimetría de Barrido Diferencial de la Modificación A–13 del Ejemplo 1.

Figura A13–3 muestra el Análisis Termogravimétrico de la Modificación A–13 del Ejemplo 1.

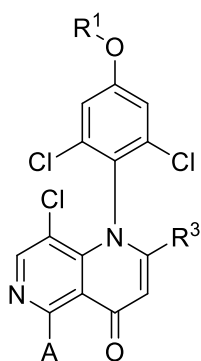
DESCRIPCIÓN DETALLADA.

[024] En ciertos aspectos, la presente invención proporciona compuestos de naftiridinona sustituidos y composiciones farmacéuticas de los mismos. En particular, dichos compuestos sustituidos son útiles como inhibidores del receptor GIRK1/4, y tienen buena biodisponibilidad oral y, por lo tanto, pueden usarse para tratar o prevenir una enfermedad o afección.

[025] Los detalles de la invención se exponen en la siguiente descripción adjunta. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí, en la puesta en práctica o prueba de la presente invención, se describen ahora métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Todas las patentes y publicaciones citadas en esta memoria descriptiva se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Compuestos.

[026] En un aspecto, la presente invención por lo tanto proporciona un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R¹ es (C₁–C₆)alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –OH, –C(O)NHR^a y un heterociclo de 4 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más –OH;

A es –OR² o (C₁–C₆)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –SO₂(C₁–C₄)alquilo, –NHC(O)R^b, y –C(O)NHR^c;

R² es (C₁–C₆)alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –NHC(O)R^d y –C(O)NHR^e, donde el (C₁–C₆)alquilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –OH y –CN;

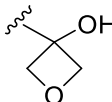
R^a , R^b , R^c , R^d , y R^e están cada uno seleccionados de manera independiente de H y (C_1-C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$; y R^3 es (C_1-C_4) alquilo.

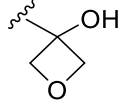
[027] A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención" o "compuesto de la presente invención" se refiere a compuestos de la fórmula (I) de los mismos, y compuestos ejemplificados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como a todos los estereoisómeros (incluidos los diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros, hidratos, solvatos, polimorfos, cocristales y compuestos marcados isotópicamente (incluidas las sustituciones de deuterio), así como restos formados inherentemente.

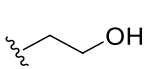
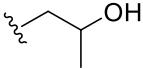
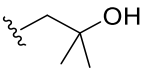
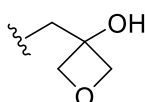
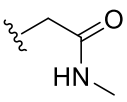
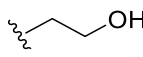
[028] En el presente documento se describen diversas formas de realización de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas de otras formas de realización, a fin de proporcionar formas de realización adicionales.

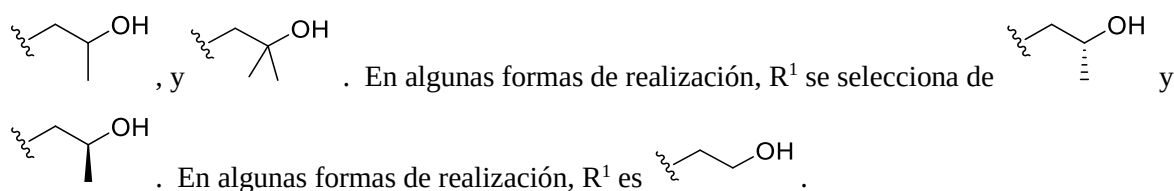
[029] En algunas formas de realización, R^1 es (C_1-C_6) alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de $-OH$, $-C(O)NHR^a$ y un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene por lo menos un O que está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$. En algunas formas de realización, R^1 es (C_1-C_6) alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de $-OH$, $-C(O)NHR^a$ y un heterociclo de 4 a 6 miembros que contiene por lo menos un O que está opcionalmente sustituido con un $-OH$. En algunas formas de realización, R^1 es (C_1-C_6) alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de $-OH$, $-C(O)NHR^a$ y un heterociclo de 4 miembros que contiene por lo menos un O que está opcionalmente sustituido con uno o más $-OH$. En algunas formas de realización, R^1 es (C_1-C_6) alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de $-OH$, $-C(O)NHR^a$ y un heterociclo de 4 miembros que contiene por lo menos un O que está sustituido con un $-OH$.

[030] En algunas formas de realización, R^1 es (C_1-C_6) alquilo sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados de manera independiente de $-OH$, $-C(O)NHCH_3$, y . En algunas formas de realización, R^1 es (C_1-C_4) alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera

independiente de $-OH$, $-C(O)NHCH_3$, y .

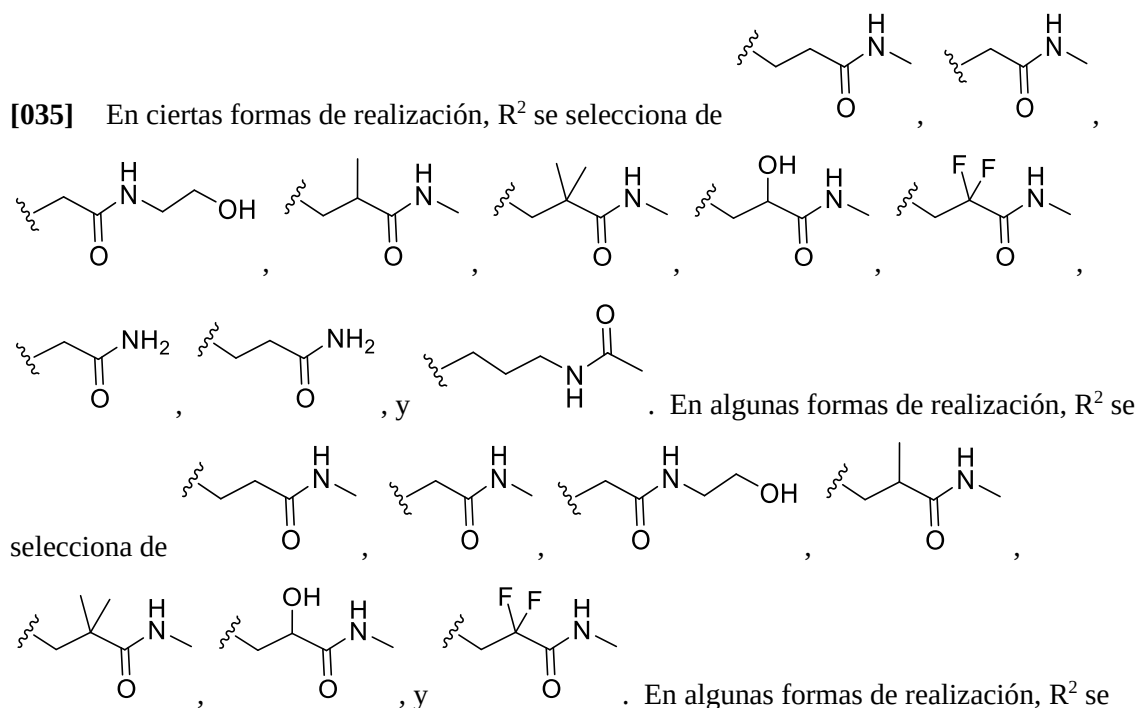
[031] En ciertas formas de realización, R^1 se selecciona de , , , , y . En algunas formas de realización, R^1 se selecciona de ,

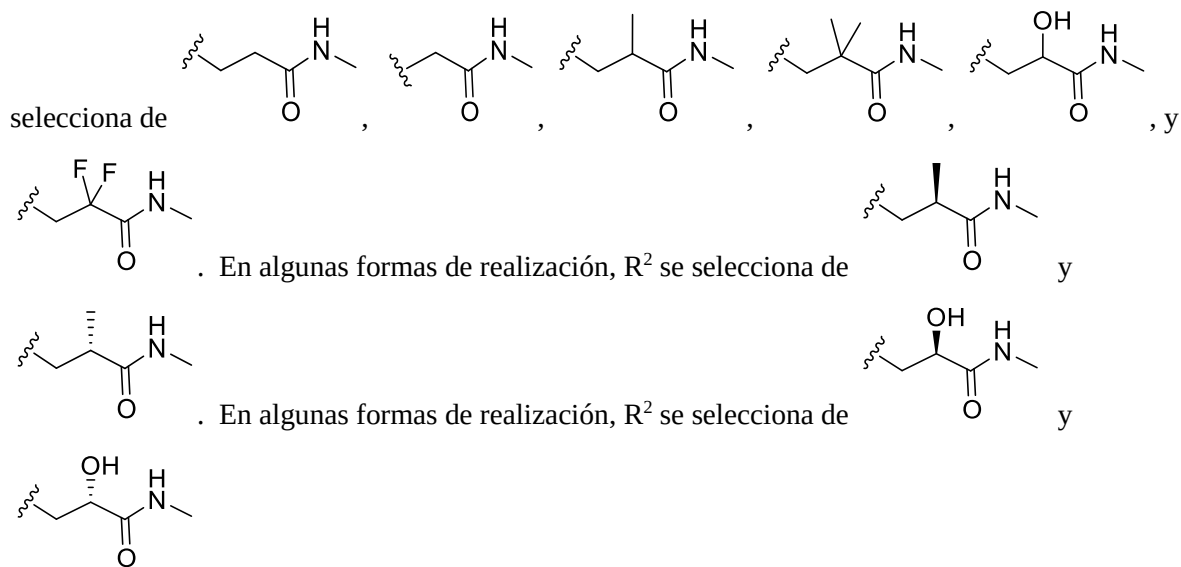


[032] En algunas formas de realización, R^a se selecciona de H y (C₁–C₆)alquilo.

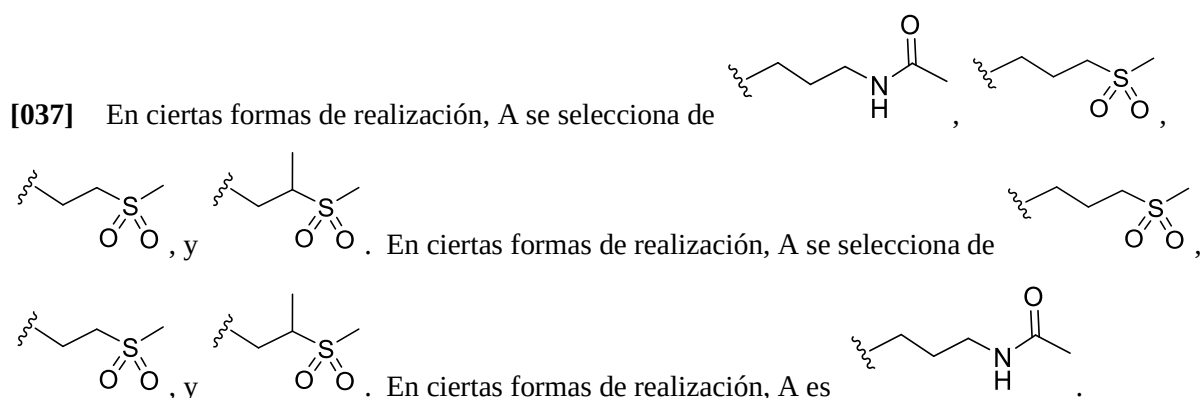
[033] En algunas formas de realización, A es –OR².

[034] En algunas formas de realización, R² es (C₁–C₆)alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –NHC(O)CH₃, –C(O)NHCH₃, –C(O)NHCH₂CH₂OH, y –C(O)NH₂, y donde el (C₁–C₆)alquilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –OH y –CN. En algunas formas de realización, R² es (C₁–C₄)alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –NHC(O)CH₃, –C(O)NHCH₃, –C(O)NHCH₂CH₂OH, y –C(O)NH₂, y donde el (C₁–C₄)alquilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –OH y –CN. En algunas formas de realización, R² es (C₁–C₄)alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –NHC(O)CH₃, –C(O)NHCH₃, –C(O)NHCH₂CH₂OH, y –C(O)NH₂, y donde el (C₁–C₄)alquilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo y –OH. En algunas formas de realización, R² es (C₁–C₄)alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –NHC(O)CH₃, –C(O)NHCH₃, –C(O)NHCH₂CH₂OH, y –C(O)NH₂, donde el (C₁–C₄)alquilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de fluoro y –OH.





[036] En algunas formas de realización, A es (C₁–C₆)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –SO₂CH₃ y –NHC(O)CH₃. En algunas formas de realización, A es (C₁–C₄)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –SO₂CH₃ y –NHC(O)CH₃.



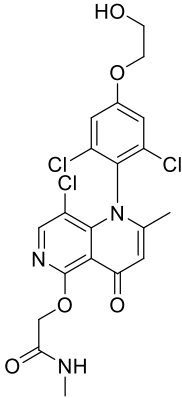
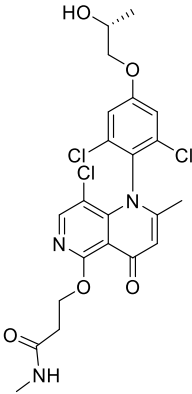
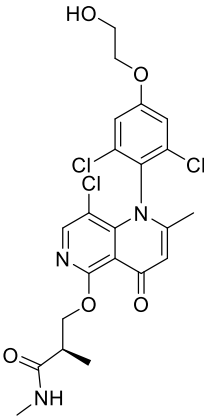
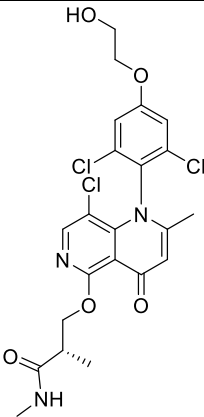
[038] En algunas formas de realización, R³ se selecciona de –CH₃ y –CH₂CH₃. En algunas formas de realización, R³ es –CH₃.

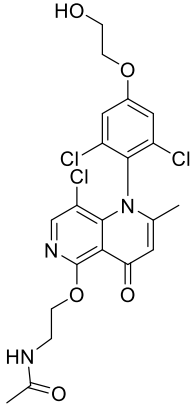
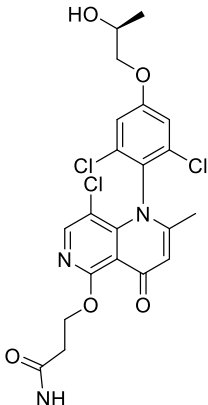
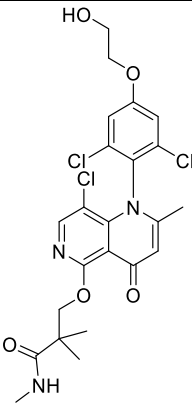
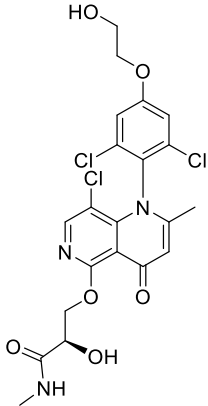
[039] En algunas formas de realización, R^a se selecciona de H y (C₁–C₆)alquilo. En algunas formas de realización, R^b se selecciona de H y (C₁–C₆)alquilo. En algunas formas de realización, R^c se selecciona de H y (C₁–C₆)alquilo. En algunas formas de realización, R^d se selecciona de H y (C₁–C₆)alquilo. En algunas formas de realización, R³ se selecciona de H y (C₁–C₆)alquilo. En algunas formas de realización, R^a se selecciona de H y (C₁–C₄)alquilo. En algunas formas de realización, R^b se selecciona de H y (C₁–C₄)alquilo. En algunas formas de realización, R^c se selecciona de H y (C₁–C₄)alquilo. En algunas formas de realización, R^d se selecciona de H y (C₁–C₄)alquilo. En algunas formas de realización, R³ se selecciona de H y (C₁–C₄)alquilo. En algunas formas de realización, R^e se selecciona de H y (C₁–C₄)alquilo opcionalmente sustituido con uno o más –OH.

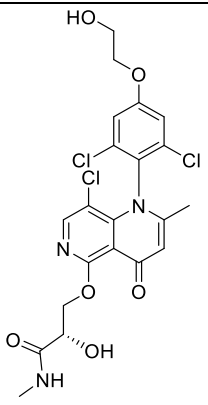
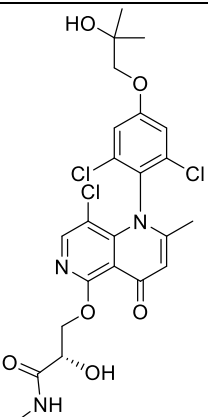
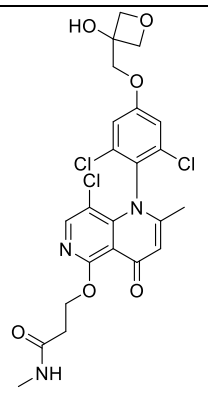
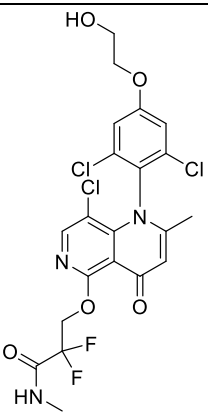
[040] En ciertas formas de realización, el compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención es un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionado del grupo que consiste

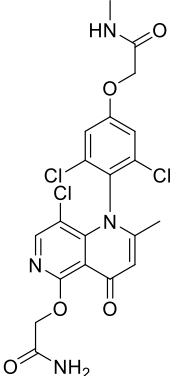
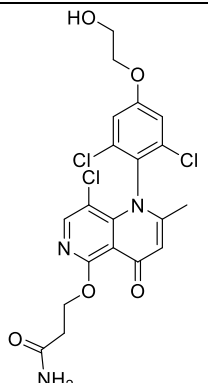
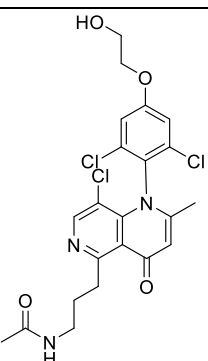
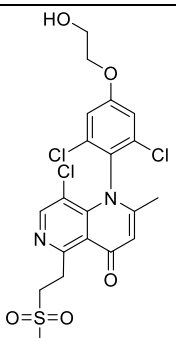
en:

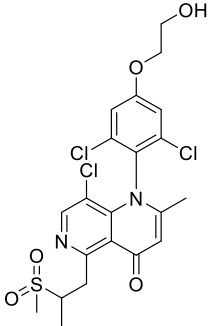
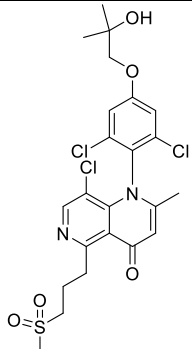
Compuesto	Estructura	Nombre químico
C-1		3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida
C-2		2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)acetamida
C-3		3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida
C-4		2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilacetamida

C-5		2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilacetamida
C-6		(R)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-propoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida
C-7		(R)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpropanamida
C-8		(S)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpropanamida

C-9		N-(2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi)etoksi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oksi)etil)acetamida
C-10		(S)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi)propoksi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oksi)-N-metilpropanamida
C-11		3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi)etoksi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oksi)-N,2,2-trimetilpropanamida
C-12		(R)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi)etoksi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oksi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida

C-13		(S)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida
C-14		(S)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida
C-15		3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-((3-hidroxi-oxetan-3-il)metoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida
C-16		3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2,2-difluoro-N-metilpropanamida

C-17		2-(4-(5-(2-amino-2-oxoetoxi)-8-cloro-2-metil-4-oxo-1,6-naftiridin-1(4H)-il)-3,5-diclorofenoxi)-N-metilacetamida
C-18		3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)propanamida
C-19		N-(3-(8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)propil)acetamida
C-20		8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-5-(2-(metilsulfonil)etil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

C-21		8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-5-(2-(metilsulfonyl)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona
C-22		8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-5-(3-(metilsulfonyl)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

[041] Como se usan en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la presente invención. Las “sales” incluyen en particular “sales farmacéuticamente aceptables”. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de esta invención y que típicamente no son indeseables biológicamente o de otro modo. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

[042] Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

[043] Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

[044] Los ácidos orgánicos a partir de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

[045] Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

[046] Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas formas de

realización, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

[047] Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

[048] En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la presente invención en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato.

[049] Cualquier fórmula proporcionada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionados. Los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

[050] Además, la incorporación de ciertos isótopos, particularmente el deuterio (es decir, ^2H o D) puede brindar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo*, o requisitos de dosificación reducidos, o una mejora en el índice terapéutico o la tolerabilidad. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de deuterio puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en este documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se indica como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o por lo menos

6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio). Debe entenderse que el término “factor de enriquecimiento isotópico” puede ser aplicado a cualquier isótopo de la misma manera que se describe para deuterio.

[051] Otros ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , respectivamente. En consecuencia, debe entenderse que la invención incluye compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos anteriormente mencionados, incluidos, por ejemplo, isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluidos los ensayos de distribución de fármacos o sustratos en tejidos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado pueden ser particularmente deseables para los estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Esquemas Sintéticos Generales que acompañan, utilizando reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

[052] Cualquier átomo asimétrico (p. ej., carbono o similar) del compuesto o de los compuestos de la presente invención puede estar presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene por lo menos 50 % de exceso enantiomérico, por lo menos 60 % de exceso enantiomérico, por lo menos 70 % de exceso enantiomérico, por lo menos 80 % de exceso enantiomérico, por lo menos 90 % de exceso enantiomérico, por lo menos 95 % de exceso enantiomérico, o por lo menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

[053] En consecuencia, como se usa aquí, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como estereoisómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

[054] Cualquier mezcla resultante de estereoisómeros puede separarse sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

[055] Cualquier racemato resultante de los compuestos de la presente invención o de los intermediarios puede resolverse en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, p. ej., por separación de sus sales diastereoméricas, obtenidas con una base o ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la presente invención o los intermediarios racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

[056] Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, incluidas las formas libres, las sales farmacéuticamente aceptables, los hidratos y los solvatos de los mismos, pueden aislarse en las condiciones apropiadas en una o más formas cristalinas.

[057] El término "forma cristalina" como se usa en el presente documento incluye la referencia a formas cristalinas anhidras, formas cristalinas de hidratos, formas cristalinas de solvatos y mezclas de formas cristalinas.

[058] En una forma de realización, una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención se selecciona de una forma libre, un hidrato, un solvato, un polimorfo y un cocrystal de los mismos.

[059] El término "forma libre" como se usa en el presente documento se refiere al compuesto de fórmula (I) *per se*, sin la formación de sal o la asociación con un solvente (p. ej., solvato).

[060] El término "hidrato" como se usa en el presente documento se refiere a una forma cristalina que contiene una o más moléculas de agua en una disposición periódica tridimensional. Puede incluir hidratos no estequiométricos o hidratos estequiométricos, tales como hemihidratos, monohidratos, dihidratos y trihidratos.

[061] El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma cristalina que contiene una o más moléculas de solvente distintas del agua en una disposición periódica tridimensional. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de solvente.

[062] En una forma de realización, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención pueden formar inherentemente o por diseño hidratos o solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables.

[063] El término "polimorfo" como se usa en este documento se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes arreglos espaciales de las moléculas, los átomos y/o iones que forman el cristal.

[064] En una forma de realización, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o

aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar formas cocrystalinas con formadores de cocrystalales.

[065] Los términos "cocrystalino" y "cocrystal" se usan aquí de manera intercambiable para referirse a un cocrystal que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define aquí y un formador de cocrystal adecuado.

[066] Estos cocrystalales se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos mediante procedimientos conocidos de formación de cocrystalales tales como, por ejemplo, molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión o contacto en solución, de compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos con un formador de cocrystalales en condiciones de cristalización y el aislamiento de los cocrystalales así formados. Los formadores de cocrystalales adecuados incluyen, por ejemplo, los descritos en el documento WO 2004/078163.

[067] En una forma de realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina libre de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.

[068] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de hidrato de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento. En un aspecto de esta forma de realización, la forma cristalina de hidrato del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento es una forma cristalina de hemihidrato, monohidrato, dihidrato o trihidrato.

[069] En una forma de realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de hidrato de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento. En un aspecto de esta forma de realización, la forma cristalina de hidrato del compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento es una forma cristalina de hemihidrato, monohidrato, dihidrato o trihidrato.

[070] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de solvato de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento.

[071] En una forma de realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de solvato de un compuesto de fórmula (I) como se define en este documento con ciclopentanona.

[072] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de solvato de un compuesto de fórmula (I) como se define en este documento con metanol.

[073] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de solvato de un compuesto de fórmula (I) como se define en este documento con piridina.

[074] En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un cocrystal de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento.

[075] En una forma de realización, la presente invención se refiere a un cocrystal que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el

presente documento y un formador de cocristales. Preferentemente, el formador de cocristales se selecciona del grupo que consiste en ácido fosfórico, ácido benzoico, ácido succínico, sacarina y sales de los mismos.

[076] En una forma de realización de la presente invención, se proporciona un cocrystal que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento y ácido fosfórico.

[077] En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona un cocrystal que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento y ácido benzoico.

[078] En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona un cocrystal que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en este documento y ácido succínico.

[079] En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona un cocrystal que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento y sacarina.

[080] La relación molar del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al formador de cocristales en los cocristales de acuerdo con la invención puede ser estequiométrica o no estequiométrica. Por ejemplo, las proporciones molares adecuadas del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al formador de cocristales en los cocristales de acuerdo con la invención son de 1:2 a 2:1, preferentemente de 1,5:1 a 1:1,5, más preferentemente de 1:1,1 a 1,1:1.

[081] En una forma de realización, una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención se proporciona en forma sustancialmente pura. Como se usa en el presente documento, "sustancialmente puro", cuando se usa con referencia a una forma cristalina, significa un compuesto que tiene una pureza superior al 90 % en peso, incluida una pureza superior al 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 y 99 % en peso, y también incluyendo igual a alrededor de 100 % en peso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, sobre la base del peso del compuesto. El material restante comprende otra(s) forma(s) del compuesto de fórmula (I), y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento que surgen de su preparación. Por ejemplo, una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención se puede considerar sustancialmente pura porque tiene una pureza superior al 90 % en peso, medida por medios que son en este momento conocidos y generalmente aceptados en la técnica, donde menos del 10 % en peso restante del material comprende otra(s) forma(s) de compuesto de fórmula (I) y/o impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento.

[082] Una forma cristalina particular del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención puede denominarse "forma cristalina X",

“forma de cristal X”, “forma de cocrystal”, “ forma de polimorfo X”, “modificación X” o “H_x” donde 'X' es la letra que se asigna a esa forma cristalina en particular. Los nombres usados aquí para caracterizar una forma cristalina específica, p. ej., “A-1”, etc., no debe considerarse limitante con respecto a cualquier otra sustancia que posea características físicas y químicas similares o idénticas, sino que debe entenderse que estas designaciones son meros identificadores que deben interpretarse de acuerdo con la información de caracterización también aquí presentada.

[083] En una forma de realización, la presente invención se refiere a una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se define en el presente documento, donde la forma cristalina se selecciona de las diversas modificaciones detalladas en el presente documento, preferentemente Modificaciones A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, A-9, A-10, A-11, A-12 y A-13.

[084] Cada modificación se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X en polvo con picos como se representa esencialmente en las Figuras. Así, se proporciona una forma cristalina seleccionada de las diversas modificaciones detalladas en el presente documento, caracterizada porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el mostrado en la Figura correspondiente.

[085] En otras formas de realización, la presente invención proporciona cualquiera de las formas cristalinas del compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en los Ejemplos, en la forma de una modificación específica, caracterizada porque dicha forma cristalina forma tiene por lo menos una de las siguientes características:

- (a) un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura asociada con esa Modificación en particular; y/o
- (b) un punto de fusión, como se establece para cada Modificación en la sección de Ejemplos; y/o
- (c) un termograma de calorimetría diferencial de barrido, como se establece para cada Modificación en la sección de Ejemplos.

[086] En una forma de realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina libre de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) denominado Modificación A-1, caracterizada porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con el que se muestra en la Figura A1-1, o comprende cuatro o más valores de 2θ (+ 0,1 grados) cuando se mide usando radiación CuKα con una longitud de onda de 1,5418 Å, a una temperatura de alrededor de 22°C, seleccionados de los valores de 2θ como se establece en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo	valor d Å	Intensidad relativa %
1	7,7	11,47	99
2	11,3	7,86	5
3	15,4	5,74	10
4	16,4	5,40	32
5	17,7	5,00	9
6	21,2	4,19	19
7	22,7	3,91	9
8	23,3	3,81	43
9	24,0	3,70	100
10	26,4	3,37	12
11	27,2	3,28	23

[087] En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de hidrato de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) denominado Modificación A-2, caracterizada porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con aquel que se muestra en la Figura A2-1, o comprende cuatro o más valores 2θ ($\pm 0,1$ grados) cuando se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de 1,5418 Å, a una temperatura de alrededor de 22°C, seleccionados de los valores 2θ como se establece en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2θ	valor d Å	Intensidad relativa %
1	7,6	11,62	17
2	10,7	8,30	3
3	15,2	5,81	4
4	16,9	5,24	27
5	21,4	4,15	17
6	24,0	3,70	100
7	25,8	3,45	3
8	27,4	3,26	17
9	30,7	2,91	2

[088] En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de hidrato de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-

naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) denominado Modificación A-3, caracterizada porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con aquel que se muestra en la Figura A3-1, o comprende cuatro o más valores 2θ ($\pm 0,1$ grados) cuando se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,5418 \text{ \AA}$, a una temperatura de alrededor de 22°C , seleccionados de los valores 2θ como se establece en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2θ	valor d $\text{\AA}$	Intensidad relativa %
1	7,6	11,55	23
2	15,3	5,78	9
3	17,0	5,22	18
4	20,7	4,29	5
5	21,4	4,14	8
6	22,2	3,99	33
7	25,9	3,44	20
8	29,1	3,07	10
9	32,3	2,77	12

[089] En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de hidrato de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) denominado Modificación A-4, caracterizada porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con aquel que se muestra en la Figura A4-1, o comprende cuatro o más valores 2θ ($\pm 0,1$ grados) cuando se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,5418 \text{ \AA}$, a una temperatura de alrededor de 22°C , seleccionados de los valores 2θ como se establece en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2θ	valor d $\text{\AA}$	Intensidad relativa %
1	7,3	12,11	29
2	10,3	8,59	3
3	15,5	5,73	10
4	22,1	4,02	3
5	23,1	3,84	100
6	23,9	3,73	19

7	25,5	3,49	7
8	25,9	3,44	6
9	26,4	3,37	50
10	31,2	2,86	8

[090] En otra forma de realización de la presente invención, se proporciona una forma cristalina de hidrato de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) denominado Modificación A-5, caracterizada porque dicha forma cristalina tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente de acuerdo con aquel que se muestra en la Figura A5-1, o comprende cuatro o más valores 2θ ($\pm 0,1$ grados) cuando se mide usando radiación $\text{CuK}\alpha$ con una longitud de onda de $1,5418 \text{ \AA}$, a una temperatura de alrededor de 22°C , seleccionados de los valores 2θ como se establece en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2θ	valor d $\text{\AA}$	Intensidad relativa %
1	5,0	17,84	47
2	9,9	8,93	14
3	14,9	5,96	21
4	15,9	5,58	39
5	17,7	5,01	14
6	19,8	4,47	87
7	24,0	3,71	84
8	25,5	3,49	68
9	27,2	3,28	23

Composiciones farmacéuticas.

[091] En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende a compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización adicional, la composición comprende por lo menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como aquellos descritos en el presente documento.

[092] En algunas formas de realización, una composición farmacéutica comprende además por lo menos un agente farmacéuticamente activo adicional. En algunas formas de realización, el agente farmacéuticamente activo adicional se selecciona de agentes antiarrítmicos de Clase I, agentes antiarrítmicos de Clase II, agentes antiarrítmicos de Clase III, agentes antiarrítmicos de Clase IV,

agentes antiarrítmicos de Clase V, glucósidos cardíacos y otros fármacos que afectan la refractariedad auricular; moduladores de la hemostasia, antitrombóticos; inhibidores de trombina; inhibidores del factor VIIa; anticoagulantes, inhibidores del factor Xa, e inhibidores directos de la trombina; agentes antiplaquetarios, inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores del receptor de adenosina difosfato (ADP), inhibidores de la fosfodiesterasa, glicoproteína IIB/IIA, inhibidores de la recaptación de adenosina; agentes antidislipídicos, inhibidores de la HMG–CoA reductasa, otros agentes reductores del colesterol; secuestrantes de ácidos biliares; inhibidores de la absorción de colesterol; inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP); inhibidores del sistema de transporte de ácidos biliares ileales (inhibidores IBAT); resinas aglutinantes de ácidos biliares; ácido nicotínico y análogos del mismo; antioxidantes; ácidos grasos omega–3; agentes antihipertensivos, incluidos antagonistas de los receptores adrenérgicos, bloqueadores beta, bloqueadores alfa, bloqueadores mixtos alfa/beta; agonistas de receptores adrenérgicos, agonistas alfa–2; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores de los canales de calcio; antagonistas de los receptores de angiotensina II; antagonistas de los receptores de aldosterona; fármacos adrenérgicos de acción central, agonistas alfa centrales; y agentes diuréticos; agentes contra la obesidad, inhibidores de la lipasa pancreática, moduladores de la proteína de transferencia microsomal (MTP), inhibidores de la diacil glicerolaciltransferasa (DGAT), antagonistas de los receptores de cannabinoides (CBI); insulina y análogos de insulina; secretagogos de insulina; agentes que mejoran la acción de la incretina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP–4), agonistas del péptido I de tipo glucagón (GLP–1); agentes sensibilizantes de la insulina, agonistas del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ), agentes que modulan el equilibrio hepático de glucosa, inhibidores de fructosa 1,6–bisfosfatasa, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucógeno sintasa quinasa, activadores de glucoquinasa; agentes diseñados para reducir/ralentizar la absorción de glucosa del intestino, inhibidores de alfa–glucosidasa; agentes que antagonizan las acciones o reducen la secreción de glucagón, análogos de amilina; agentes que evitan la reabsorción de glucosa por el riñón e inhibidores del transportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT–2) y combinaciones de los mismos.

[093] La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral (p. ej., por inyección, infusión, administración transdérmica o tópica) y administración rectal. La administración tópica también puede referirse a la aplicación por inhalación o intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar en forma sólida (incluidos, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluidos, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos pueden estar recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más de:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos, también:

c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea:

d) disgregantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y

e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

[094] Las composiciones líquidas, particularmente inyectables, se pueden preparar, por ejemplo, por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto descrito se disuelve o se mezcla con un solvente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol y similares, para formar así una solución o suspensión isotónica inyectable. Pueden usarse proteínas tales como albúmina, partículas de quilomicrones o proteínas de suero para solubilizar los compuestos divulgados.

[095] Los compuestos divulgados también se pueden formular como un supositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas, usando polialquilenglicoles tales como propilenglicol, como portador.

[096] La administración parenteral inyectable se usa generalmente para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para la disolución en líquido antes de la inyección.

[097] Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de alrededor de 0,1 % a alrededor de 99 %, de alrededor de 5 % a alrededor de 90 %, o de alrededor de 1 % a alrededor de 20 % del compuesto descrito en peso o volumen.

[098] El régimen de dosificación que utiliza el compuesto divulgado se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la gravedad de la afección por tratar; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto divulgado particular empleado. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

[099] La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede, por ejemplo, presentarse en dosificaciones unitarias de alrededor de 1–1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de alrededor de 50–70 kg. En una forma de realización, las composiciones se presentan en forma de comprimidos que pueden ser ranurados. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, de la composición farmacéutica o sus combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, y el trastorno o la enfermedad que se está tratando o su gravedad.

Métodos de uso.

[100] Aún en otro aspecto, la presente invención está dirigida a un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o un trastorno, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.

[101] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable, donde la enfermedad o el trastorno se selecciona de arritmia cardíaca, fibrilación auricular, bradiarritmia, bradicardia, bloqueo cardíaco, síndrome del seno enfermo, hiperactivación parasimpática, hiperaldosteronismo primario, hipotensión, y síncope vasovagal.

[102] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para mantener un ritmo sinusal después de la cardioversión en un paciente con inicio persistente o reciente de fibrilación auricular, o prevenir una recurrencia en un paciente con fibrilación auricular paroxismal, donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.

[103] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso como un medicamento.

[104] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4.

[105] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable, para el uso en el tratamiento, la prevención, la inhibición o eliminación de una enfermedad o de un trastorno, donde la enfermedad o el trastorno se selecciona de arritmia cardíaca, fibrilación auricular, bradiarritmia, bradicardia, bloqueo cardíaco, síndrome del seno enfermo, hiperactivación parasimpática, hiperaldosteronismo primario, hipotensión, y síncope vasovagal.

[106] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable, para el uso en el mantenimiento de un ritmo sinusal después de la cardioversión en un paciente con inicio persistente o reciente de fibrilación auricular, o en la prevención de una recurrencia en un paciente con fibrilación auricular paroxismal.

[107] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4.

[108] En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable, en el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno, donde la enfermedad o el trastorno se selecciona de arritmia cardíaca, fibrilación auricular, bradiarritmia, bradicardia, bloqueo cardíaco, síndrome del seno enfermo, hiperactivación parasimpática, hiperaldosteronismo primario, hipotensión, y síncope vasovagal.

[109] En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable, en el mantenimiento de un ritmo sinusal después de la cardioversión en un paciente con inicio persistente o reciente de fibrilación auricular, o en la prevención de una recurrencia en un paciente con fibrilación auricular paroxismal.

[110] En ciertas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4. En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4 se selecciona de arritmia cardíaca, fibrilación auricular, bradiarritmia, bradicardia, bloqueo cardíaco, síndrome del seno enfermo, hiperactivación parasimpática, hiperaldosteronismo primario, hipotensión, y síncope vasovagal.

[111] En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno se selecciona de arritmia cardíaca, fibrilación auricular, bradiarritmia, bradicardia, bloqueo cardíaco, síndrome del seno enfermo, hiperactivación parasimpática, hiperaldosteronismo primario, hipotensión, y síncope vasovagal.

[112] Los compuestos divulgados de la invención pueden administrarse en cantidades eficaces para tratar o prevenir un trastorno, y/o para prevenir su desarrollo, en sujetos.

[113] En algunas formas de realización, la administración del compuesto es por vía oral.

Terapia de combinación.

[114] Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces en una terapia combinada con uno o más agentes farmacéuticamente activos (combinaciones farmacéuticas) o modalidades, por ejemplo, terapias sin fármacos. Por ejemplo, pueden ocurrir efectos sinérgicos con otros agentes cardiovasculares, agentes antihipertensivos, vasodilatadores coronarios y sustancias diuréticas. Cuando los compuestos de la solicitud se administran junto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán, naturalmente, de acuerdo con el tipo de cofármaco empleado, el fármaco específico empleado, la afección que se esté tratando, etc.

[115] Los compuestos de la presente invención pueden administrarse simultáneamente, o antes o después, respecto de uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes. Un agente farmacéuticamente activo es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o mejora la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un compuesto de la presente invención.

[116] En una forma de realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la presente invención y por lo menos otro agente farmacéuticamente activo como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno que responde a la inhibición del receptor GIRK1/4. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la presente invención y los otros agentes farmacéuticamente activos juntos en la misma composición farmacéutica como se describe en este documento, o el compuesto de la presente invención y los otros agentes farmacéuticamente activos en forma separada, por ejemplo, en forma de un equipo.

[117] En otro aspecto, la invención incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en una terapia de combinación.

[118] Otro aspecto de la invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes farmacéuticamente activos. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o tensioactivo.

[119] La terapia de combinación incluye la administración de los compuestos en cuestión en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos. Por ejemplo, los compuestos de la solicitud pueden usarse en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos, preferentemente compuestos que pueden mejorar el efecto de los compuestos de la solicitud. Los compuestos de la solicitud pueden administrarse simultáneamente (como una preparación única o una preparación separada) o secuencialmente con la otra terapia farmacológica o modalidad de

tratamiento. En general, una terapia de combinación contempla la administración de dos o más fármacos durante un solo ciclo o curso de terapia.

[120] Los ejemplos de agentes farmacéuticamente activos adicionales que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, entre otros, cualquier otro agente antiarrítmico, tal como los agentes antiarrítmicos de Clase I (p. ej., quinidina, lidocaína y propafenona), agentes antiarrítmicos de Clase II (por ejemplo, propranolol), agentes antiarrítmicos de Clase III (por ejemplo, sotalol, dofetilida, amiodarona, dronedarona, budiodarona, azimilida e ibutilida), agentes antiarrítmicos de Clase IV (por ejemplo, diltiazem y verapamilo), agentes antiarrítmicos de Clase V (por ejemplo, adenosina), glucósidos cardíacos (por ejemplo, digitálicos y ouabaína) y otros fármacos que afectan la refractariedad auricular (por ejemplo, bloqueadores $I_{Na,Late}$ tales como los descritos en el documento WO 2013/112932); moduladores de la hemostasia, incluidos antitrombóticos tales como activadores de la fibrinólisis; inhibidores de la trombina; inhibidores del factor VIIa; anticoagulantes, tales como antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina), heparina y sus análogos de bajo peso molecular de la misma (p. ej., dalteparina), inhibidores del factor Xa (p. ej., rivaroxabán y apixabán) e inhibidores directos de la trombina (p. ej., argatrobán); agentes antiplaquetarios, tales como inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej., aspirina y AINE), inhibidores del receptor de adenosina difosfato (ADP) (p. ej., clopidogrel), inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., cilostazol), inhibidores de la glicoproteína IIB/IIA (p. ej., tirofibrán) e inhibidores de la recaptación de adenosina (por ejemplo, dipiridamol); agentes antidislipídicos, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y otros agentes reductores del colesterol; agonistas de PPAR α (fibratos, por ejemplo, gemfibrozilo y fenofibrato); secuestrantes de ácidos biliares (p. ej., colestiramina); inhibidores de la absorción de colesterol (p. ej., esteroides vegetales (es decir, fitoesteroides), inhibidores sintéticos); inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP); inhibidores del sistema de transporte de ácidos biliares ileales (inhibidores IBAT); resinas aglutinantes de ácidos biliares; ácido nicotínico (niacina) y análogos del mismo; antioxidantes; y ácidos grasos omega-3; agentes antihipertensivos, incluidos los antagonistas de los receptores adrenérgicos, tales como bloqueadores beta (p. ej., atenolol), bloqueadores alfa (p. ej., doxazosina) y bloqueadores mixtos alfa/beta (p. ej., labetalol); agonistas de los receptores adrenérgicos, incluidos los agonistas alfa-2 (p. ej., clonidina); inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (p. ej., lisinopril), bloqueadores de los canales de calcio, tales como dihidropiridinas (p. ej., nifedipina), fenilalquilaminas (p. ej., verapamilo) y benzotiazepinas (p. ej., diltiazem); antagonistas de los receptores de angiotensina II (p. ej., losartán); antagonistas de los receptores de aldosterona (p. ej., eplerenona); fármacos adrenérgicos de acción central, tales como los agonistas alfa centrales (p. ej., clonidina); y agentes diuréticos (por ejemplo, furosemida); agentes contra la obesidad, tales como supresores del apetito (p. ej., efedrina), incluidos agentes noradrenérgicos (p. ej., fentermina) y agentes serotoninérgicos (p. ej., sibutramina), inhibidores de la lipasa pancreática (p. ej., orlistat), moduladores de la proteína de transferencia microsomal (MTP),

inhibidores de la diacil glicerolaciltransferasa (DGAT) y antagonistas de los receptores de cannabinoides (CBI) (p. ej., rimonabant); insulina y análogos de insulina; secretagogos de insulina, que incluyen sulfonilureas (p. ej., glipizida) y reguladores de la glucosa prandial (a veces llamados "secretagogos de acción corta"), tales como meglitinidas (p. ej., repaglinida y nateglinida); agentes que mejoran la acción de la incretina, por ejemplo, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) (por ejemplo, vildagliptina, sitagliptina, LAF237, MK-431) y agonistas del péptido I del tipo glucagón (GLP-1) (por ejemplo, exenatida); agentes sensibilizantes de la insulina que incluyen agonistas del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR γ), tales como tiazolidinadionas (p. ej., pioglitazona y rosiglitazona), y agentes con cualquier combinación de actividad PPAR alfa, gamma y delta; agentes que modulan el equilibrio hepático de glucosa, por ejemplo, biguanidas (p. ej., metformina), inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucógeno sintasa quinasa y activadores de glucoquinasa; agentes diseñados para reducir/ralentizar la absorción de glucosa del intestino, tales como inhibidores de alfa-glucosidasa (p. ej., miglitol y acarbosa); agentes que antagonizan las acciones o reducen la secreción de glucagón, tales como análogos de amilina (p. ej., pramlintida); agentes que evitan la reabsorción de glucosa por el riñón, tales como los inhibidores del transportador de glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT-2).

[121] El término "inhibidor de la HMG-Co-A reductasa" (también llamado inhibidor de la beta-hidroxi-beta-metilglutaril-co-enzima-A reductasa) incluye agentes activos que pueden usarse para reducir los niveles de lípidos, incluido el colesterol en la sangre. Los ejemplos incluyen atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina y velostatina, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

[122] El término "inhibidor de la ECA" (también llamado inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) incluye moléculas que interrumpen la degradación enzimática de la angiotensina I a la angiotensina II. Dichos compuestos pueden usarse para la regulación de la tensión arterial y para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Ejemplos incluyen alaceprilo, benazeprilo, benazeprilat, captoprilo, ceronaprilo, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, y trandolapril, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

[123] Se entiende que un antagonista del receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un ingrediente activo que se une al subtipo de receptor AT₁ del receptor de angiotensina II, pero que no da como resultado la activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor AT₁, estos antagonistas pueden emplearse, por ejemplo, como antihipertensivos o para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva.

[124] El término "diurético" incluye derivados de tiazida (p. ej., clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida y clorotalidona).

[125] DPP-IV es responsable de la inactivación de GLP-1. Más particularmente, DPP-IV genera un antagonista del receptor de GLP-1 y, por lo tanto, acorta la respuesta fisiológica a GLP-1. GLP-1 es un importante estimulante de la secreción de insulina pancreática, y tiene efectos beneficiosos directos sobre la eliminación de la glucosa. El inhibidor de DPP-IV puede ser peptídico o, preferentemente, no peptídico. Los inhibidores de DPP-IV incluyen, entre otros, sitagliptina, linagliptina, saxagliptina y alogliptina. Los inhibidores de DPP-IV también se describen de manera genérica y específica, por ejemplo, en los documentos WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 y WO 95/15309, en cada caso, en particular en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, el objeto del asunto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan por la presente a la presente solicitud por referencia a estas publicaciones. Se prefieren aquellos compuestos que se describen específicamente en el Ejemplo 3 del documento WO 98/19998 y el Ejemplo 1 del documento WO 00/34241, respectivamente.

[126] GLP-1 es una proteína insulínica que está descrita, por ejemplo, por W. E. Schmidt et al., en *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 y en el documento US 5.705.483. El término “agonistas de GLP-1” incluye variantes y análogos de GLP-1(7-36)NH₂ que se divulgan en particular en los documentos US 5.120.712, US 5.118.666, US 5.512.549, WO 91/11457 y en la referencia de C. Orskov et al, en *J. Biol. Chem.* 264 (1989) 12826. Ejemplos adicionales incluyen GLP-1(7-37), en cuyo compuesto, la funcionalidad amida carboxi-terminal de Arg³⁶ es desplazada con Gly en la posición 37 de la molécula GLP-1(7-36)NH₂ y sus variantes y análogos, incluidos GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), acetyl LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. Los agonistas del receptor GLP-1 incluyen, sin limitación, semaglutida, exenatida y liraglutida.

[127] Un inhibidor de la aldosterona sintasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se entiende como un ingrediente activo que tiene la propiedad de inhibir la producción de aldosterona. La aldosterona sintasa (CYP11B2) es una enzima del citocromo P450 mitocondrial que cataliza el último paso de la producción de aldosterona en la corteza suprarrenal, es decir, la conversión de 11-desoxicorticosterona en aldosterona. Se sabe que la inhibición de la producción de aldosterona con los denominados inhibidores de la aldosterona sintasa es una variante satisfactoria para el tratamiento de la hipopotasemia, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, la fibrilación auricular o la insuficiencia renal. Dicha actividad de inhibición de la aldosterona sintasa la determinan fácilmente los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándar (p. ej., US 2007/0049616).

[128] La clase de inhibidores de la aldosterona sintasa comprende inhibidores de la aldosterona sintasa tanto esteroideos como no esteroideos, donde estos últimos son más preferidos.

[129] La clase de inhibidores de la aldosterona sintasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se pueden mencionar los compuestos que se seleccionan del

grupo que consiste en los inhibidores de la aromataza no esteroideos anastrozol, fadrozol (incluido el enantiómero (+) del mismo), así como el inhibidor de la aromataza esteroideo exemestano, o, en cada caso donde sea aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[130] El inhibidor de la aldosterona sintasa no esteroideo más preferido es el enantiómero (+) del clorhidrato de fadrozol.

[131] Un antagonista esteroideo de la aldosterona preferido es la eplerenona o la espironolactona; o, en cada caso, si es apropiado, una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[132] Los inhibidores de la aldosterona sintasa útiles en dicha combinación son compuestos y análogos descritos de forma genérica y específica, por ejemplo, en el documento US 2007/0049616, en particular, en las reivindicaciones de compuestos y los productos finales de los ejemplos de trabajo, donde el objeto del asunto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan por la presente a la presente solicitud por referencia a esta publicación.

[133] El término inhibidores de la aldosterona sintasa también incluye compuestos y análogos descritos en los documentos WO 2008/076860, WO 2008/076336, WO 2008/076862, WO 2008/027284, WO 2004/046145, WO 2004/014914, WO 2001/076574.

[134] Además, los inhibidores de la aldosterona sintasa también incluyen compuestos y análogos divulgados en las Solicitudes de Patente U. S. US 2007/0225232, US 2007/0208035, US 2008/0318978, US 2008/0076794, US 2009/0012068, US 2009/0048241 y en las Solicitudes PCT WO 2006/005726, WO 2006/128853, WO 2006/128851, WO 2006/128852, WO 2007/065942, WO 2007/116099, WO 2007/116908, WO 2008/119744, y en la Solicitud de Patente Europea EP 1886695.

[135] El término “inhibidor CETP” se refiere a un compuesto que inhibe el transporte mediado por la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP) de diversos ésteres de colesterilo y triglicéridos de HDL a LDL y VLDL. Dicha actividad de inhibición de CETP es fácilmente determinada por los expertos en la técnica de acuerdo con ensayos estándares (p. ej., Pat. U. S. Nro. 6.140.343). Ejemplos incluyen compuestos divulgados en la Pat. U. S. Nro. 6.140.343 y Pat. U. S. Nro. 6.197.786 (p. ej., éster etílico del ácido [2R,4S]4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (torcetrapib); compuestos divulgados en la Pat. U. S. Nro. 6.723.752 (p. ej., (2R)-3-[[3-(4-Cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metil]-amino}-1,1,1-trifluoro-2-propanol); compuestos divulgados en la Solicitud de Pat. U. S. Acta Nro. 10/807.838; derivados de polipéptidos divulgados en la Pat. U. S. Nro. 5.512.548; derivados de rosenonolactona y análogos de éster de colesterilo que contienen fosfato divulgados en *J. Antibiot.*, 49 (8): 815–816 (1996), y *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6: 1951–1954 (1996), respectivamente. Además, los inhibidores de CETP también incluyen aquellos divulgados en los documentos WO 2000/017165, WO 2005/095409 y WO 2005/097806.

[136] En otra forma de realización, el otro agente terapéutico se selecciona de: cualquier otro agente antiarrítmico, tal como agentes antiarrítmicos de Clase I (por ejemplo, quinidina, lidocaína y propafenona), agentes antiarrítmicos de Clase II (por ejemplo, propranolol), agentes antiarrítmicos de Clase III (p. ej., sotalol, dofetilida, amiodarona, dronedarona, budioparona, azimilida e ibutilida), agentes antiarrítmicos de clase IV (p. ej., diltiazem y verapamilo), agentes antiarrítmicos de clase V (p. ej., adenosina), glucósidos cardíacos (p. ej., digitálicos y ouabaína) y otros fármacos que afectan a la refractariedad auricular (p. ej., bloqueadores $I_{Na,Late}$ tales como los descritos en el documento WO 2013/112932).

[137] “Terapia de combinación” pretende abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente y en cualquier orden, o alternadamente y en cualquier orden, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o por lo menos dos de los agentes terapéuticos, de manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea puede lograrse, por ejemplo, administrando al sujeto una sola cápsula que tenga una relación fija de cada agente terapéutico, o múltiples cápsulas individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía apropiada que incluye, sin limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral, o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica.

Métodos para la preparación de compuestos de la fórmula (I).

[138] Los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar mediante una diversidad de métodos, incluida la química estándar. Las vías de síntesis adecuadas se representan en los Esquemas que se dan a continuación.

[139] Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se establece en parte mediante los siguientes esquemas de síntesis. En los esquemas que se describen a continuación, se entiende bien que se emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales o con la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándares de síntesis orgánica (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los

procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deberán ser consistentes con la preparación de compuestos de la fórmula (I).

[140] Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de la fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye ambos estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis), e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un solo enantiómero o diastereómero, se puede obtener por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier intermediario conveniente. La resolución del producto final, un intermediario o un material de partida puede ser efectuada por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Ver, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds", de E. L. Eliel, S. H. Wilen y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

[141] Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida comercialmente disponibles, o pueden sintetizarse mediante procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

Definiciones.

[142] A los términos no definidos específicamente en el presente documento se les debe dar los significados que les daría un experto en la técnica a la luz de la invención y el contexto. A los efectos de la interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se especifique lo contrario, y cuando corresponda, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

[143] Cabe señalar que, tal como se utilizan en el presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "la formulación farmacéutica" incluye la referencia a una o más formulaciones farmacéuticas; etcétera.

[144] El término "acilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)–, preferentemente alquiloC(O)–.

[145] El término "aciloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)O–, preferentemente alquiloC(O)O–.

[146] El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene por lo menos un doble enlace, y está destinado a incluir tanto "alquenilos no sustituidos" como "alquenilos sustituidos", donde esto último se refiere a restos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquenilo. Dichos sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que están incluidos o no incluidos en uno o más dobles enlaces. Además, dichos sustituyentes incluyen todos los contemplados para los grupos alquilo, como se discute a continuación, excepto cuando la estabilidad es prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquenilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo, o

heteroarilo. Ejemplos de grupos alquenoilo incluyen etenilo, propenilo, *n*-butenilo, iso-butenilo, pentenilo, o hexenilo.

[147] El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, preferentemente un grupo alquilo inferior, que tiene un oxígeno unido, p. ej., -O(alquilo). Grupos alcoxi representativos incluyen, sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, ter-butoxi y similares. Grupos alcoxi sustituidos representativos incluyen, sin limitación, -OCF₃ y similares.

[148] Un grupo "alquilo" o "alcano" es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificado que está completamente saturado. Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10, a menos que se defina de otro modo. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, iso-propilo, *n*-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada también se denomina grupo "alquilo inferior".

[149] El término "alquino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene por lo menos un triple enlace. Ejemplos de grupos alquino incluyen etenilo, propargilo, *n*-butinilo, iso-butinilo, pentinilo o hexinilo.

[150] El término "arilo", como se usa en este documento, incluye grupos aromáticos de un solo anillo sustituidos o no sustituidos en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferentemente, el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferentemente un anillo de 6 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en los que por lo menos uno de los anillos es aromático; por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenoilos, cicloalquinos, arilos, heteroarilos y/o heterocíclicos. Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, bifenilo, naftilo, antracenoilo, fenalenilo, fenantrenoilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo, tetrahidrobencanulenilo y similares.

[151] El término "C_{x-y}" cuando se usa en conjunto con un resto químico, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenoilo, alquinoilo o alcoxi, tiene la intención de incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término "C_{x-y}alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados sustituidos o no sustituidos, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada, que contienen de x a y carbonos en la cadena, incluidos grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. C₀alquilo indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace, si es interno. Los términos "C_{2-y}alquenoilo" y "C_{2-y}alquinoilo" se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o no sustituidos, análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos que se describen en el presente documento, pero que contienen por lo menos un doble o triple enlace, respectivamente.

[152] Los términos "carbociclo" y "carbocíclico", como se usan aquí, se refieren a un anillo saturado o insaturado en el que cada átomo del anillo es carbono. El término carbociclo incluye tanto carbociclos aromáticos como carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen tanto

anillos cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono están saturados, como anillos cicloalqueno, que contienen por lo menos un doble enlace. “Carbociclo” incluye anillos monocíclicos de 5–7 miembros y bicíclicos de 8–12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "carbociclo fusionado" se refiere a un carbociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo fusionado puede seleccionarse de anillos aromáticos, insaturados y saturados. En una forma de realización ejemplar, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede fusionarse con un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia, se incluye en la definición de carbocíclico. Los "carbociclos" ejemplares incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Ejemplos de carbociclos fusionados incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los “carbociclos” pueden estar sustituidos en cualesquiera una o más posiciones capaces de portar un átomo de hidrógeno.

[153] Un grupo "cicloalquilo" es un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado. “Cicloalquilo” incluye anillos monocíclicos y bicíclicos. Típicamente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a alrededor de 10 átomos de carbono, más típicamente de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se defina de otra manera. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico se puede seleccionar de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "cicloalquilo fusionado" se refiere a un cicloalquilo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico fusionado se puede seleccionar de anillos saturados, insaturados y aromáticos.

[154] Los términos "halo" y "halógeno", tal como se usan en el presente documento, significan halógeno e incluyen cloro, flúor, bromo y yodo.

[155] Los términos "hetaralquilo" y "heteroaralquilo", como se usan aquí, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetarilo.

[156] El término "heteroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena saturada o insaturada de átomos de carbono y por lo menos un heteroátomo, en la que no hay dos heteroátomos adyacentes.

[157] Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" incluyen estructuras de anillo simple aromáticas sustituidas o no sustituidas, preferentemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferentemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen por lo menos un heteroátomo, preferentemente uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente uno o dos heteroátomos. Los

términos "heteroarilo" y "hetarilo" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, en los que por lo menos uno de los anillos es heteroaromático; por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, piridil N-óxido, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopirano, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazol, indazol, bencimidazolilo, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, furo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, benzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, dihidrobenzoxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidropirrolo[1,2-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-1Δ2-pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofeno, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinilo, benzoisoxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo[1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4 d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, 3H-indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuran, cromanilo, tiocromanilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurano, indolinilo, indolilo y dihidrobenzoxanilo.

[158] El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, significa un átomo de cualquier elemento que no sea carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

[159] Los términos "heterociclico", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras de anillos no aromáticos sustituidos o no sustituidos, preferentemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen por lo menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heterociclico" y "heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que por lo menos uno de los anillos es heterocíclico; por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o

heterociclos. Los grupos heterociclo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfina, lactonas, lactamas y similares. Los grupos heterociclo también pueden estar sustituidos por grupos oxo. Por ejemplo, "heterociclo" abarca tanto pirrolidina como pirrolidinona.

[160] "Haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, entre otros, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, triclorometilo, etc.

[161] Como se usa en este documento, el término "oxo" se refiere a un grupo carbonilo. Cuando se produce un sustituyente oxo en un grupo de otro modo saturado, tal como con un grupo cicloalquilo sustituido con oxo (p. ej., 3-oxo-ciclobutilo), se pretende que el grupo sustituido siga siendo un grupo saturado. Cuando se hace referencia a un grupo como sustituido por un grupo "oxo", esto puede significar que un resto carbonilo (es decir, $-C(=O)-$) reemplaza una unidad de metileno (es decir, $-CH_2-$).

[162] El término "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico determinado (p. ej., un grupo alquilo) puede (pero no es obligatorio) enlazarse a otros sustituyentes (p. ej., heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido puede ser una cadena de alquilo completamente saturada (por ejemplo, un hidrocarburo puro). Alternativamente, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes diferentes de hidrógeno, donde los sustituyentes son como se definen aquí. "Opcionalmente sustituido", tal como se usa en el presente documento, también se refiere a sustituido o no sustituido, cuyo significado se describe a continuación.

[163] El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado tiene uno o más sustituyentes adecuados, donde los sustituyentes pueden conectarse al grupo o resto especificado en una o más posiciones. Por ejemplo, un arilo sustituido con un cicloalquilo puede indicar que el cicloalquilo se conecta a un átomo del arilo con un enlace, o mediante la fusión con el arilo y compartiendo dos o más átomos comunes.

[164] El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes.

[165] Un "paciente" o "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, un ratón, una rata, un cobayo, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo o un primate no humano, tal como un mono, un chimpancé, un babuino o macaco. En ciertas formas de realización, el sujeto es un primate. En aún otras formas de realización, el sujeto es un ser humano.

[166] Los términos "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de las enfermedades, afecciones o trastornos para los cuales los compuestos tienen utilidad. Dicha cantidad sería suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o paciente que busca un investigador o un médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará de acuerdo con factores tales como el

compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad o trastorno que se está tratando y su gravedad, los fármacos utilizados en combinación con los compuestos de la invención o de forma coincidente con ellos, y la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente. Una cantidad terapéuticamente eficaz de este tipo puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y esta invención.

[167] Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto de la invención, o una de sus sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración oral o parenteral.

[168] "Portador" abarca portadores, excipientes y diluyentes, y significa un material, una composición o un vehículo, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación, involucrado en la portación o el transporte de un agente farmacéutico desde un órgano, o una parte del cuerpo, hacia otro órgano, u otra parte del cuerpo de un sujeto.

[169] "Combinación" se refiere a una combinación fija en una forma de unidad de dosificación, o a una administración combinada donde un compuesto de la presente invención y por lo menos un compañero de combinación (p. ej., otro fármaco como se explica a continuación, también denominado "agente terapéutico" o "coagente") se pueden administrar de forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo, especialmente cuando estos intervalos de tiempo permiten que los compañeros de la combinación muestren un efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, sin limitación, un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, y/o una coacción farmacocinética o farmacodinámica, o cualquier combinación de los mismos, resultante de la combinación de agentes terapéuticos. En una forma de realización, la administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo durante un período de tiempo definido (p. ej., minutos, horas, días o semanas, de acuerdo con la combinación seleccionada).

[170] Los componentes individuales pueden empaquetarse en un equipo o por separado. Uno o ambos componentes (p. ej., polvos o líquidos) pueden reconstituirse o diluirse hasta una dosis deseada, antes de la administración. Los términos "coadministración/administración conjunta" o "administración combinada" o similares, tal como se utilizan en este documento, pretenden abarcar la administración del compañero de combinación seleccionado a un solo sujeto que lo necesita (p. ej., un paciente), y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

[171] El término "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un agente terapéutico, e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los agentes terapéuticos. El término "combinación fija"

significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación, se administran a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de manera simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo, específicos, donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cócteles, por ejemplo, la administración de tres o más agentes terapéuticos.

[172] Un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiará biológica, médicamente o en términos de calidad de vida, con dicho tratamiento (preferentemente, un ser humano).

[173] Como se usa en el presente documento, el término "inhibir" o "inhibición" se refiere a la reducción o supresión de una afección, un síntoma, trastorno o una enfermedad determinados, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o un proceso biológico.

[174] Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar o mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de los síntomas clínicos de la misma); o aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o el trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser perceptibles para el paciente.

[175] Tal como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o el trastorno, o al retraso del inicio o la progresión de la enfermedad o el trastorno.

[176] "Farmacéuticamente aceptable" significa que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que componen una formulación, y/o con el mamífero que se trata con ellos.

[177] "Trastorno" significa, y se usa indistintamente con los términos enfermedad, afección o dolencia, a menos que se indique lo contrario.

[178] "Administrar" o "administración" significa o bien administrar directamente un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto divulgado o una composición, a un sujeto; o bien administrar un derivado profármaco o análogo del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al sujeto, lo que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

[179] "Compuestos de la presente invención", "Compuestos de la fórmula (I)", "Compuestos de la invención" y expresiones equivalentes (a menos que se identifique específicamente lo contrario) se refieren a compuestos de las fórmulas (I) y (Ia) como se indica en este documento, incluidas las sales, en particular, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el contexto así lo permita, así como todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluidas las sustituciones de deuterio ("D")).

[180] En una forma de realización específica, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro del 20 %, preferentemente dentro del 10 % y más preferentemente dentro del 5 % de un valor o rango determinado.

[181] Como se usa en el presente documento, "trastornos o enfermedades que responden a la inhibición del receptor GIRK1/4" y "trastornos que responden a la inhibición del receptor GIRK1/4" y términos similares incluyen, entre otros, arritmia cardíaca, fibrilación auricular, bradiarritmia, bradicardia, bloqueo cardíaco, síndrome del seno enfermo, hiperactivación parasimpática, hiperaldosteronismo primario, hipotensión y síncope vasovagal.

EJEMPLOS

[182] La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y esquemas de síntesis, que no deben interpretarse como un límite de esta invención en términos de alcance o espíritu, a los procedimientos específicos aquí descriptos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas formas de realización, y que no se pretende con ello limitar el alcance de la invención. Debe entenderse además que se puede recurrir a diversas otras formas de realización, modificaciones y equivalentes de las mismas que pueden sugerirse a los expertos en la técnica, sin apartarse del espíritu de la presente invención y/o del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

[183] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica. En todos los métodos se entiende que pueden emplearse grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándares de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1999), *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica.

[184] A menos que se indique lo contrario, los reactivos y solventes se usaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Avance o un espectrómetro Varian Oxford de 400 MHz a menos que se indique lo contrario. Los espectros de RMN se dan en ppm (δ), y las constantes de acoplamiento, *J*, se expresan en Hertz. Se utilizó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los cambios químicos se informan en ppm en relación con el sulfóxido de dimetilo (δ 2,50), metanol (δ 3,31), cloroformo (δ 7,26) u otro solvente como se indica en los datos espectrales de RMN. Se disuelve una pequeña cantidad de muestra seca (2–5 mg) en un solvente deuterado apropiado (1 ml). Los espectros de masas (ESI–MS) se recogieron usando un sistema Waters (Acquity UPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ) o Agilent–1260 Infinity (6120 Quadrupole); todas las masas informadas son *m/z* de los iones originales protonados a menos que se indique lo contrario. Los nombres químicos se generaron utilizando ChemBioDraw Ultra v14, de CambridgeSoft.

[185] Las temperaturas se dan en grados Celsius. Como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, el término "temperatura ambiente" o "temperatura ambiental" significa una temperatura de 15 grados centígrados a 30 grados centígrados, tal como de 20 grados centígrados a 30 grados centígrados, tal como de 20 grados centígrados a 25 grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, típicamente, entre alrededor de 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 2000 – 13.300 Pa (20–133 mbar)). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándares, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

[186] Todos los materiales de partida, los bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención o bien están disponibles comercialmente, o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica.

Tabla 1. Las abreviaturas utilizadas en los siguientes ejemplos y en otras partes del presente documento son:

ACN	acetonitrilo	aq.	acuoso
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano	BOC	ter-butiloxycarbonilo
br	amplio	bs	singlete amplio
°C	grados celsius	conc.	concentrado
δ	RMN cambio químico en ppm campo abajo de tetrametilsilano	d	doblete
DCE	1,2-dicloroetano	DCM	diclorometano
DEA	dietilamina	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	dimetoxietano	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido	DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
Et	etilo	EtOAc	etil acetato
g	gramo	h(r)	hora
HEPES	ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etanosulfónico	HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio hexafluorofosfato
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución	<i>i</i> -Pr	isopropilo
L	litro	LDA	dietilamida de litio

LC/MS	cromatografía líquida– espectrometría de masas	M	molaridad
m	multiplete	Me	metilo
mg	miligramo	MHz	megahertz
min	minuto	mL	mililitro
μL	microlitro	mmol	milimol
N	normal	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida	<i>n</i> -Bu	butilo normal
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio	NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
RMN	resonancia magnética nuclear	NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
NMO	<i>N</i> -metilmorfolina- <i>N</i> -óxido	o/n	durante la noche
Ph	fenilo	pH	concentración $-\log_{10}H^+$
ppm	partes por millón	q	cuartete
Rt	tiempo de retención	RP-HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa
s	singulete	SFC	cromatografía de fluido supercrítico
sat.	saturado	t	tripleto
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo	TBAF	fluoruro de <i>ter</i> butilamonio
Tf	trifluorometano sulfonilo	TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético	TBS	<i>ter</i> -butildimetilsililo
TEA	trietilamina	temp.	temperatura
THF	tetrahidrofurano	TLC	cromatografía de capa fina

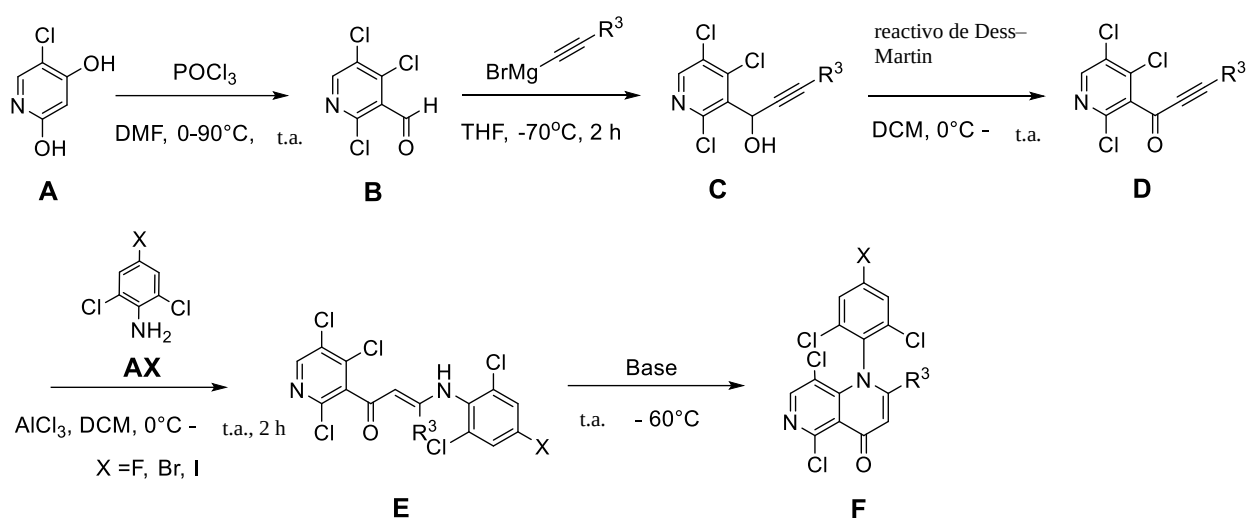
Esquemas de síntesis generales.

[187] Ejemplos de compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse como se describe en los Esquemas B, C y D a continuación. Los intermediarios requeridos **F** para los Esquemas B, C y D se preparan como se describe a continuación en el Esquema A.

[188] Como se muestra en el Esquema A, piridina **A** es clorada y formilada en una reacción de una sola olla con POCl₃ en un solvente adecuado tal como DMF a una temperatura adecuada, generalmente, de 0°C a 90°C (p. ej., temperatura ambiente), a fin de lograr el aldehído aromático **B**. El aldehído **B** se puede hacer reaccionar con una alquina desprotonada (p.ej., un reactivo de Grignard), donde R³ es como se define en el presente documento, en un solvente adecuado tal como THF, a una temperatura adecuada (p. ej., -70°C) a fin de suministrar el bencil alcohol **C**. El bencil alcohol **C**, donde R³ es como se define en el presente documento, es oxidado hasta la correspondiente cetona en condiciones oxidantes apropiadas, tales como el reactivo de periodinano de Dess–Martin en

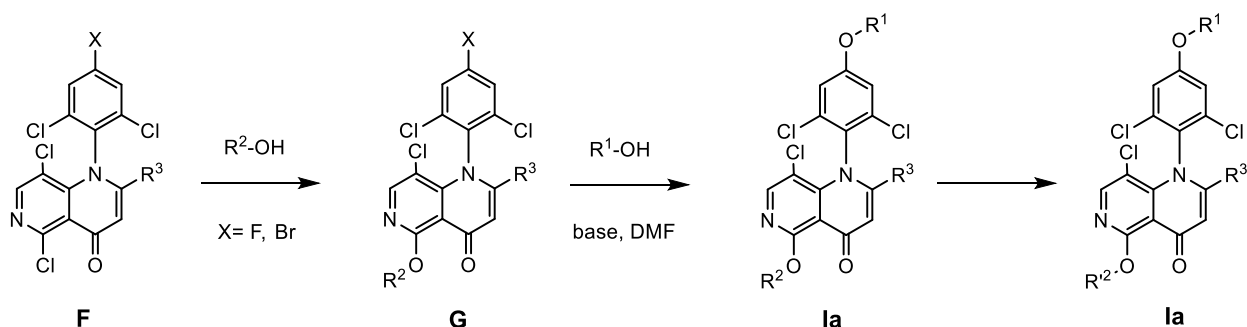
un solvente adecuado tal como DCM a una temperatura adecuada, en general, de 0°C hasta temperatura ambiente. La reacción de anilina **AX**, donde X es F, Br o I, bajo catálisis de ácido de Lewis (p. ej., AlCl₃) en un solvente adecuado tal como DCM a una temperatura adecuada, en general, de 0°C a temperatura ambiente, proporciona intermediarios **E**, donde X es F, Br o I, y R³ es como se define en el presente documento. Los intermediarios **E** pueden ser ciclados hasta las 4-piridonas **F** aneladas, donde X es F, Br o I, y R³ es como se define en el presente documento, en condiciones básicas (p. ej., con trietilamina en DMF para los intermediarios **E**, donde X es F o I y R³ es como se define en el presente documento, o con NaOH en DCM para los intermediarios **E**, donde X es Br y R³ es como se define en el presente documento) a una temperatura adecuada, en general, de temperatura ambiente a 60°C.

Esquema A:



[189] Ejemplos de compuestos de la fórmula general (**Ia**) pueden ser preparados como se describe a continuación en el Esquema B.

Esquema B:

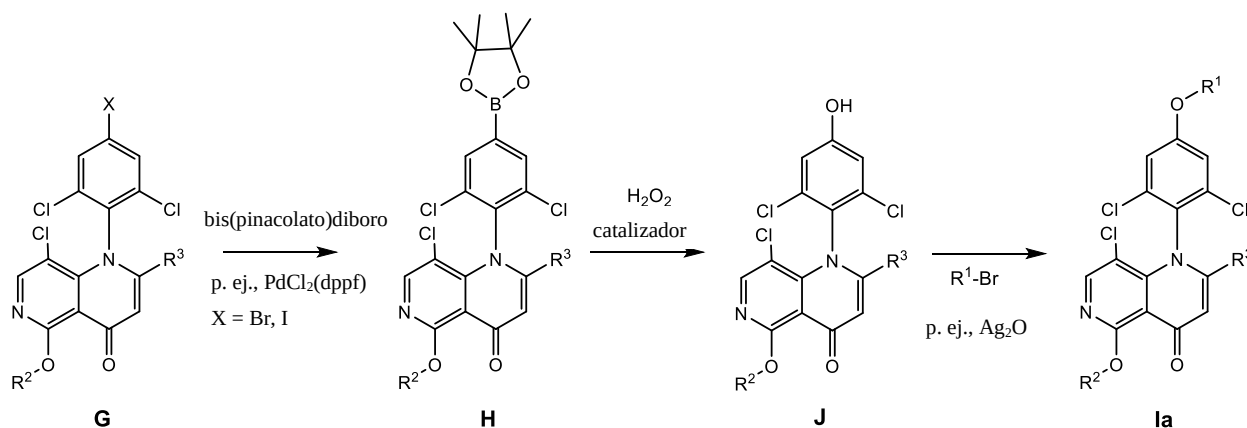


[190] Como se muestra en el Esquema B, los intermediarios **F**, donde X es F o Br, y R³ es como se define en el presente documento, pueden convertirse en intermediarios **G** mediante la sustitución aromática nucleófila con R²-OH, donde R² es como se define en el presente documento. El sustituyente

–OR¹ puede ser introducido por una segunda sustitución aromática nucleófila con R¹–OH, donde R¹ es como se define en el presente documento, usando intermediarios **G**, donde X es F o Br, y R² y R³ son como se definen en el presente documento, para producir compuestos de la fórmula (**Ia**), donde R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. Los alcoholes R¹–OH y R²–OH requeridos son o bien comercialmente disponibles, o pueden ser preparados de acuerdo con la literatura o de manera análoga. Pueden realizarse transformaciones adicionales, p. ej., manipulaciones de grupos protectores o formación de amida en cualquier lugar en la secuencia de síntesis, a fin de lograr compuestos adicionales de la fórmula general (**Ia**), donde R¹ y R³ son como se definen en el presente documento, y R² es (C₁–C₆)alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de –NHC(O)R^d y –C(O)NHR^e, donde el (C₁–C₆)alquilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente de halo, –OH y –CN, y donde R² es diferente de R².

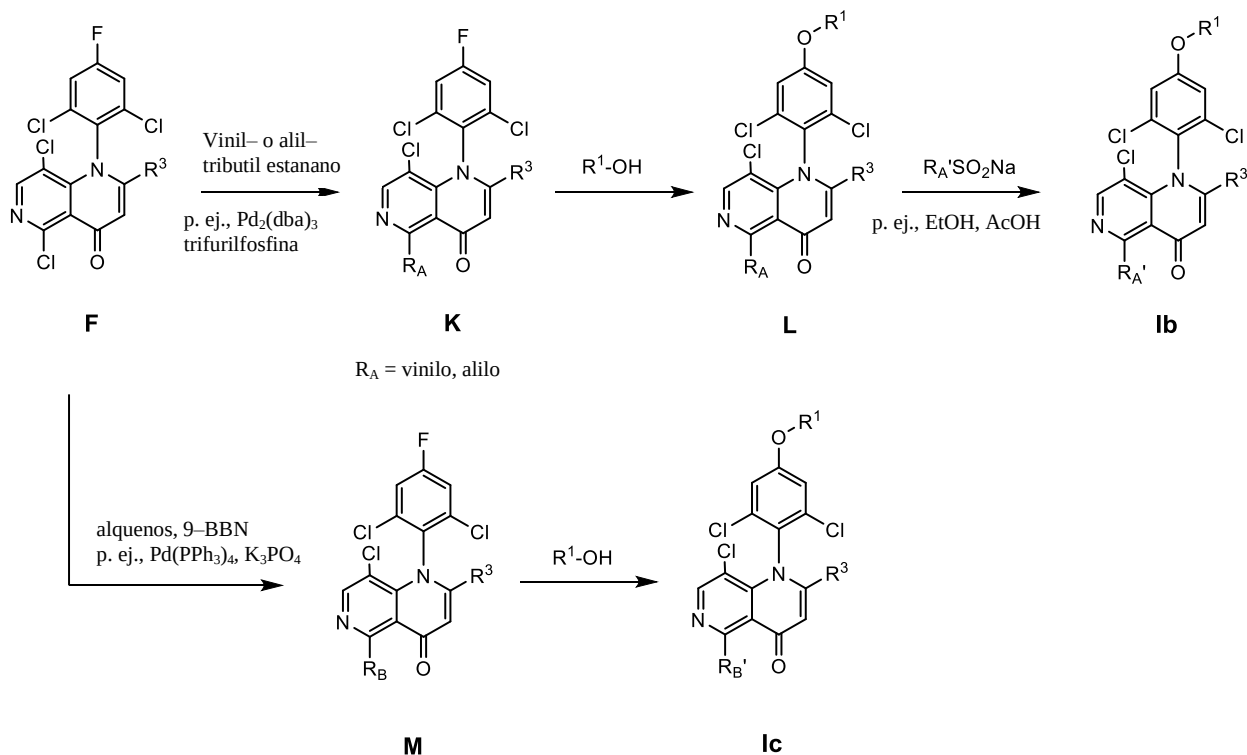
[191] Alternativamente, como se muestra en el Esquema C, los intermediarios **G**, en los que X es Br o I y R² y R³ son como se definen en el presente documento, se pueden convertir en ésteres de boronato **H** en presencia de un catalizador adecuado tal como PdCl₂(dppf). El éster de boronato **H** se puede oxidar a fenol **J**, en el que R² y R³ son como se definen en el presente documento, con peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado. Los intermediarios **J** se pueden convertir mediante sustitución nucleófila con bromuros o triflatos en presencia de una base adecuada para producir compuestos de la fórmula general (**Ia**), en la que R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento. Como se muestra en el Esquema B, se pueden realizar transformaciones adicionales, p. ej., manipulaciones de grupos protectores o formación de amidas en cualquier parte de la secuencia sintética para producir compuestos adicionales de la fórmula general (**Ia**), en la que R¹ y R³ son como se definen en el presente documento, y R² es (C₁–C₆) alquilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de –NHC(O)R^d y –C(O)NHR^e, donde el (C₁–C₆) alquilo está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, –OH y –CN, y donde R² es diferente de R².

Esquema C:



[192] De acuerdo con el esquema D, los intermediarios **F**, en los que X es F, también se pueden hacer reaccionar mediante un acoplamiento de Stille con estananos (p. ej., vinil- o alil-tributil estanano) en presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, con una base adecuada tal como trifurilfosfina, para producir compuestos **K**, en los que R_A es vinilo o alilo y R^3 es como se define en el presente documento. La sustitución aromática nucleófila con $\text{R}^1\text{-OH}$, en la que R^1 es como se define en el presente documento, da lugar a intermediarios **L** que pueden someterse a la adición de sulfonatos de alquilo de sodio $\text{R}_A'\text{SO}_2\text{Na}$, en los que R_A' es $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo sustituido con $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alquilo, en un solvente adecuado tal como EtOH o AcOH para proporcionar compuestos de la fórmula general (**Ib**), en la que R_A' es $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo sustituido con $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alquilo, y R^1 y R^3 son como se definen en este documento. Alternativamente, se pueden emplear alquenos para formar *in situ* boranos terminales con 9-BBN, que experimentan acoplamiento catalizado por Pd en presencia de un catalizador de Pd adecuado como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ con intermediarios **F**, donde X es F, para formar intermediarios **M**, donde R_B es $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo sustituido con $-\text{S}(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alquilo o $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, y R^3 y R^c son como se definen en el presente documento. En el caso de las cadenas laterales de sulfuros, la oxidación (p. ej., con H_2O_2) proporciona sulfonas en una etapa posterior. La sustitución aromática nucleófila adicional con $\text{R}^1\text{-OH}$, en la que R^1 es como se define en el presente documento, proporciona compuestos de la fórmula general (**Ic**), en la que R_B' es $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alquilo sustituido con $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alquilo o $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, y R^1 , R^3 y R^c son como se definen en el presente documento.

Esquema D:



[193] Se usaron los siguientes métodos de LC-MS para la caracterización de los ejemplos e intermediarios:

[194] LCMS método 1

Sistema: Shimadzu LCMS 2020

Columna: Synergi 2,5 μ MAX–RP100 A Mercury

Temperatura de columna: 40°C

Gradiente (Tiempo / %B): 0,1/5, 0,5/5, 1,0/95, 1,5/95, 2,0/5, 3,0/5

Eluyente A: 0,1 % HCO₂H en agua

Eluyente B: CH₃CN

Caudal: 2,0 mL/min

Fuente de iones: DUIS–ESI & APCI

Caudal de gas de nebulización: 1,5 L/min

Temperatura DL: 250°C

Temperatura bloque de calor: 400°C

[195] LCMS método 2

Sistema: Shimadzu LCMS 2020

Columna: Kinetex 2,6 μ m, C18 100 A, 30 x 3 mm.

Temperatura de columna: 40°C

Gradiente (Tiempo / %B): 0,1/20, 0,25/20, 0,75/95, 1,75/95, 2/20, 2,5/20

Eluyente A: 0,1 % HCO₂H en agua

Eluyente B: CH₃CN

Caudal: 1,0 mL/min

Fuente de iones: DUIS –ESI & APCI

Caudal de gas de nebulización: 1,5 L/min

Temperatura DL: 250°C

Temperatura bloque de calor: 400°C

[196] LCMS método 3

Sistema: Shimadzu LCMS 2020

Columna: Synergi 2,5 μ MAX–RP100 A Mercury

Temperatura de columna: 40°C

Gradiente (Tiempo / %B): 0,1/5, 0,5/5, 1,0/95, 1,5/95, 2,0/5, 3,0/5

Eluyente A: 0,1 % HCO₂H en agua

Eluyente B: CH₃CN

Caudal: 1,0 mL/min

Fuente de iones: DUIS –ESI & APCI

Caudal de gas de nebulización: 1,5 L/min

Temperatura DL: 250°C

Temperatura bloque de calor: 400°C

[197] LCMS método 4

Sistema: SCI EX API 3200

Columna: Kinetex EVO C18 100 A, 2,6 μm , 50 x 4,6 mm,

Temperatura de columna: 30°C

Gradiente: (Tiempo/ %B): 0/30, 0,2/30, 0,7/95, 2,0/95, 2,5/30, 3,5/30

Eluyente A: 0,1 % HCO_2H en agua

Eluyente B: 0,1 % HCO_2H en CH_3CN

Caudal: 1,5 mL/min

Fuente de iones: Turbo Spray

Temperatura bloque de calor: 450°C

[198] LCMS método 5

Sistema: SCI EX API 2000

Columna: Synergi 2,5 μ MAX–RP100 A Mercury

Temperatura de columna: 30°C

Gradiente: (Tiempo/%B): 0/30, 0,5/30, 1,0/95, 1,5/95, 2,5/30, 3,0/30

Eluyente A: 0,1 % HCO_2H en agua

Eluyente B: 0,1 % HCO_2H en CH_3CN

Caudal: 2 mL/min

Fuente de iones: Turbo Spray

Temperatura bloque de calor: 450°C

[199] LCMS método 6

Sistema: Shimadzu LCMS 2020

Columna: Synergi 2,5 μ MAX–RP100 A Mercury

Temperatura de columna: 40°C

Gradiente (Tiempo / %B): 0,1/5, 0,5/5, 1,0/95, 1,5/95, 2,0/5, 3,0/5

Eluyente A: 0,1 % HCO_2H en agua

Eluyente B: CH_3CN

Caudal: 2,0 mL/min

Fuente de iones: DUIS–ESI & APCI

Caudal de gas de nebulización: 1,5 L/min

Temperatura DL: 250°C

Temperatura bloque de calor: 400°C

[200] LCMS método 7

Sistema: Agilent 1100

Columna: Acquity UPLC BEH C18 Column, 2,1 x 30 mm, columna 1,7 μm

Temperatura de horno: 50°C

Gradiente: (Tiempo/ %B): 0 min/2 durante 0,1 min, 0,1 min/2 a 1,5 min/98, 1,8 min/98, 1,8 min/98 a 1,9 min/2, 2,0 min/2

Eluyente A: 0,1 % ácido fórmico en agua

Eluyente B: 0,1 % ácido fórmico en CH₃CN

Caudal: 1 mL/min

[201] HPLC quirál método 1

Columna: Chiral PAL–IH (150 x 4,6 mm x 5 μM)

Fase móvil A; n–Hexano, B: 0,1 % HCOOH en etanol:metanol (80:20)

Isocrático 70:30 (A:B)

Caudal: 1 mL/min

Diluyente: Etanol

Temp. columna 25°C

[202] HPLC quirál método 2

Columna: Lux Cellulose (150 x 4,6 mm x 5 μM)

Fase móvil A; n–Hexano, B: 0,1 % HCOOH en etanol:metanol (80:20)

Isocrático 70:30 (A:B)

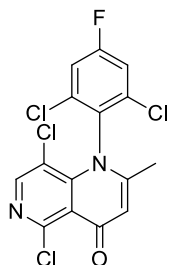
Caudal: 1 mL/min

Diluyente: Etanol

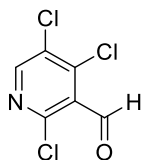
Temp. columna 25°C

[203] Síntesis de intermediarios F (F1, F2 y F3)

[204] Síntesis de 5,8–dicloro–1–(2,6–dicloro–4–fluorofenil)–2–metil–1,6–naftiridin–4(1H)–ona (intermediario F1)



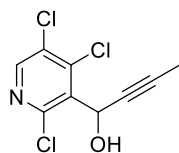
[205] Etapla 1: 2,4,5–Tricloronicotinaldehído



[206] Bajo nitrógeno, se agregó tricloruro de fosforilo (475 mL) por goteo a DMF (750 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0°C. Luego se agregó 5–cloropiridina–2,4–diol (150 g, 1,03 mol). La mezcla se agitó durante 12 h a 90°C. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se vertió en 2000 mL de agua helada y se extrajo con 3 x 1000 mL de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato

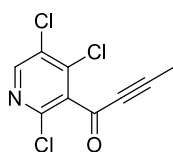
de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etil acetato/éter de petróleo (1:9). Esto produjo 131 g (48 %) de 2,4,5- tricloronicotinaldehído en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z : 210,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 10,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

[207] Etapa 2: 1-(2,4,5-Tricloropiridin-3-il)but-2-in-1-ol



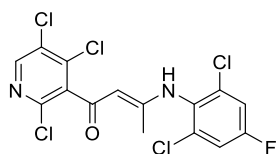
[208] A una solución de 2,4,5-tricloronicotinaldehído (117 g, 0,56 mol) en THF (1000 mL) se agregó por goteo bromuro de prop-1-in-1-il magnesio (1,2 L, 0,62 mol) a $-60^\circ C$, y la agitación continuó durante 1 h a $-60^\circ C$. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se apagó con solución de cloruro de amonio (1000 mL) bajo $-20^\circ C$. La solución resultante se extrajo con etil acetato. La mezcla se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto produjo 120 g (86 %) de 1-(2,4,5-tricloropiridin-3-il)but-2-in-1-ol en forma de un sólido de color amarillo. ESI-MS m/z : 250,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8,42 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,11 (bs, 1H), 1,90 (s, 3H).

[209] Etapa 3: 1-(2,4,5-Tricloropiridin-3-il)but-2-in-1-ona



[210] A una solución de 1-(2,4,5-tricloropiridin-3-il)but-2-in-1-ol (150 g, 0,60 mol) en DCM 1000 mL) se agregó reactivo de Dess-Martin (280 g, 0,66 mol) a $0^\circ C$. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. LCMS mostró que la reacción estaba completa. Se filtraron los sólidos. La solución de filtrado se lavó con solución de sulfito de sodio y solución de carbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto produjo 1-(2,4,5-tricloropiridin-3-il)but-2-in-1-ona (160 g bruto) en forma de un sólido de color marrón. ESI-MS m/z : 248,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8,51 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

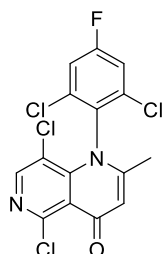
[211] Etapa 4: (E)-3-((2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino)-1-(2,4,5-tricloropiridin-3-il)but-2-en-1-ona



[212] A una solución de 1-(2,4,5-tricloropiridin-3-il)but-2-in-1-ona (160 g, 0,64 mol), 4-fluoro-2,6-dicloroanilina (115 g, 0,64 mol) en DCM (1200 mL) se agregó $AlCl_3$ (102 g, 0,76 mol) a $5^\circ C$. La agitación continuó durante 2 h a temperatura ambiente. LCMS mostró que la reacción estaba

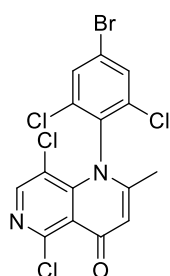
completa. La solución se apagó con agua a 5°C. La solución resultante se extrajo con etil acetato (2 x 1000 mL), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto produjo 340 g (bruto) (E)-3-((2,6-dicloro-4-fluorofenil)amino)-1-(2,4,5-tricloropiridin-3-il)but-2-en-1-ona en forma de un sólido de color marrón. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa. ESI-MS m/z : 427 $[M+H]^+$.

[213] Etapa 5: 5,8-Dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona



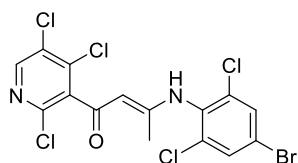
[214] A una solución de (E)-3-((2,6-dicloro-4-fluorofenil)amino)-1-(2,4,5-tricloropiridin-3-il)but-2-en-1-ona (340 g bruto) en DMF (1000 mL) se agregó TEA (252 g, 2,5 mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a 60°C. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La solución se apagó con 2 L agua y se extrajo con etil acetato (3 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etil acetato/éter de petróleo (3:7) como eluyente. Esto produjo 162,6 g (64 % en dos etapas) 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona en forma de un sólido de color marrón claro. ESI-MS m/z : 391,0 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d_3) δ ppm = 8.,31 (s, 1H), 7,26 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 1,99 (m, 3H).

[215] Síntesis de 1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-5,8-dicloro-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario F2)



[216] Etapas 1 a 3: Ver síntesis de intermediario F1

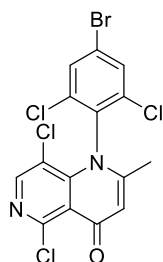
[217] Etapa 4: (E)-3-((4-Bromo-2,6-diclorofenil)amino)-1-(2,4,5-tricloropiridin-3-il)but-2-en-1-ona



[218] A una solución de 1-(2,4,5-tricloropiridin-3-il)but-2-in-1-ona (120 g, 0,49 mol), 4-bromo-2,6-dicloroanilina (118 g, 0,49 mol) en DCM (800 mL) se agregó AlCl_3 (78 g, 0,58 mol) a 5°C. La agitación continuó durante 2 h a temperatura ambiente. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La solución se apagó con agua a 5°C. La solución resultante se extrajo con etil acetato (2 x 1000 mL), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto produjo 240 g (bruto) (E)-3-((4-bromo-2,6-diclorofenil)amino)-1-(2,4,5-tricloropiridin-3-il)but-2-en-1-ona en forma de un sólido de color marrón. El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

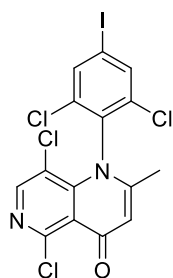
ESI-MS m/z : 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[219] Etapas 5: 1-(4-Bromo-2,6-diclorofenil)-5,8-dicloro-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona



[220] A una solución de (E)-3-((4-bromo-2,6-diclorofenil)amino)-1-(2,4,5-tricloropiridin-3-il)but-2-en-1-ona (240 g bruto) en DCM (270 mL) se agregó NaOH (2,83 g, 1,2 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 15~25°C durante 8~12 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentraron hasta 50~60 g. Se cargó tolueno (143 mL). La mezcla se concentró a 50~60 g. Se cargó tolueno (289 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 289 mL). La capa acuosa se combinó y se extrajo con tolueno (289 mL). La capa de tolueno combinada se agitó con carbón activado (1,45 g, 50~60°C, 2~3 horas), se filtró y se concentró. Después de la cristalización en tolueno/heptano (v/v = 1/1), 1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-5,8-dicloro-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona se obtuvo en forma de un sólido de color marrón claro en 69 % de rendimiento. ESI-MS m/z : 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (300 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d_3$) δ ppm = 8,33 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 6,49 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 1,99 (m, 3H).

[221] Síntesis de 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-yodofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario F3)

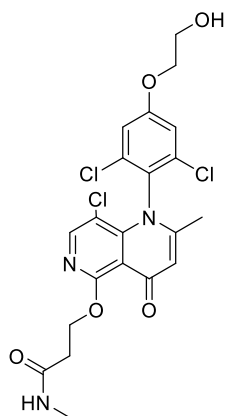


[222] Intermediario **F3** se preparó de una manera análoga a los intermediarios **F1** y **F2** pero usando 2,6-dicloro-4-yodoanilina. ESI-MS m/z : 498,8 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8.,52 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 1,94 (s, 3H).

[223] **Síntesis de compuestos de formula (I)**

[224] Los siguientes ejemplos de compuestos o bien de la fórmula (**Ia**) o la fórmula (**Ib**) o la fórmula (**Ic**) se prepararon a partir de los intermediarios **F1** y **F2** como se describe a continuación.

[225] **Ejemplo 1: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (Compuesto C-1)**



[226] Etapa 1: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida

[227] A 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 3,5 g, 8,927 mmol) y 3-hidroxi-N-metilpropanamida (1,38 g, 13,39 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se agregaron carbonato de potasio (3,08 g, 22,31 mmol), DMAP (327,1 mg, 2,678 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC hasta el consumo completo del material de partida. El color de la mezcla de reacción cambió de marrón pálido a marrón oscuro. La mezcla se apagó con agua fría y se extrajo con etil acetato (3 x 25 mL), se secó y se concentró. El material bruto se purificó por medio de la cromatografía instantánea usando 1 % MeOH en diclorometano como eluyente a fin de obtener el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (2,8 g, 69 %).

[228] Etapa 2: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida

[229] A 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (2,8 g; 6,126 mmol) y etilenglicol anhidro (1,521 g; 24,506 mmol) en DMF (30 mL) se agregó carbonato de cesio (4,99 g, 15,315 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. El color de la mezcla de reacción cambió de un color marrón pálido a un color marrón oscuro. La mezcla de reacción se apagó con agua helada y se extrajo con etil acetato (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se secaron y se concentraron a fin de obtener producto bruto. El material bruto se purificó por medio de la

cromatografía instantánea usando 3 % MeOH en diclorometano como eluyente a fin de obtener el producto deseado en forma de un sólido blanquecino (1,4 g, 46 %), y se recuperó 20 % de material de partida. Una segunda etapa cromatográfica con el mismo eluyente se requirió para obtener 99 % de material puro en forma de un polvo de color blanco. **C-1**: HRMS m/z : calc. 500,05413 $[M+H]^+$, hallado 500,05482. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8,24 (s, 1H), 8,23 (q, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,62 (d, 3H), 2,60 (t, 2H), 1,91 (m, 3H). ^{13}C RMN (150 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 175,0, 170,1161,8, 150,9, 149,8, 145,0, 135,8, 126,8, 117,0, 115,0110,4, 109,8, 71,1, 63,3, 59,2, 35,2, 25,6, 20,0.

[230] Las formas cristalinas del compuesto C-1 se aislaron como se muestra en las Modificaciones A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, A-9, A-10, A-11, A-12 y A-13 como se expone a continuación. Las formas cristalinas se han caracterizado por difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC) y RMN utilizando los métodos analíticos que se muestran en la Tabla 2 a continuación.

[231] Los perfiles de XRPD para las respectivas formas cristalinas se muestran en las Figuras. Los listados de picos de XRPD característicos se dan aquí en las tablas a continuación y se describen en las Figuras. Los picos enumerados en este documento se dan en grados dos theta (+ 0,1 grados). Como apreciará el experto en la técnica, las intensidades relativas de los diversos picos dentro de las tablas que se dan a continuación pueden variar debido a una serie de factores, tales como, por ejemplo, los efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X, o la pureza del material que se está analizado, o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos también pueden cambiar por variaciones en la altura de la muestra, pero las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente como se definen en las tablas dadas. El experto también apreciará que las mediciones que utilizan una longitud de onda diferente darán como resultado diferentes cambios según la ecuación de Bragg – $n\lambda = 2d \sin \theta$. No obstante, dichos patrones de XRPD alternativos generados mediante el uso de longitudes de onda alternativas son representaciones del mismo material.

Tabla 2. Métodos analíticos.

Método analítico	Detalles
Método TGA	
Instrumento	TA Discovery
Rango de temperatura	Temperatura ambiente a 300 °C
Tasa de barrido	10 K/min
Flujo de nitrógeno	20 mL/min
Masa de muestra	Aproximadamente 2–10 mg
Método DSC	
Instrumento	TA Discovery

Método analítico	Detalles
Rango de temperatura	0 °C a 250 °C o 300 °C
Tasa de barrido	10 K/min
Flujo de nitrógeno	50 mL/min
Masa de muestra	Aproximadamente 2 mg
XRPD métodos 1 & 2	
Instrumento	Bruker D8 Advance
Detector	LinxEye (modo 1D), ángulo abierto: 2,948°
Radiación	CuK _α (longitud de onda = 0,15418 nm)
Monocromador	Filtro Ni
Potencia de generador de rayos X	40 kV, 40 mA
Tamaño de etapa	0,0164° o 0,0410° (2theta)
Tiempo por etapa	0,3 s
Rango de barrido	2°–40° 2theta
Tiempo de barrido	768 s o 279 s
Ranuras	Tamaño de muestra iluminada fija primaria: 10 mm, secundaria: ángulo abierto: 2,2°, Soller axial: 2,5°
RMN	
Instrumento	Bruker ASCEND 400 MHZ
Aonsa	5 mm PABBO BB–1H/D Z–GRD Z108618/0226
Temperatura	295,7 K
Demora de relajación	1 segundo

Método analítico	Detalles	
Método UPLC		
Instrumento	Waters Acquity UPLC	
Columna	ACQUITY BEH C18	
Tamaño de partícula (µm)	1,7	
Dimensiones (mm)	2,1 x 100	
Temperatura (°C)	45	
Caudal (mL/min)	0,5	
Volumen de inyección (µl)	1	
Solvente de muestra	Acetonitrilo/agua (80:20)	
Concentración de muestra (µg/mL)	100	
Longitud de onda de detección (nm)	210	
Fase móvil A	95 % 10 mM Tampón de acetato de amonio / 5 % ACN	
Fase móvil B	95 % Acetonitrilo /5 % Agua	
Tiempo de ejecución (min)	14	
Gradiente	Minutos	% B
	0	Inicial
	0	2,0
	50	8,0
	95	11,0
	95	12,0
	0	12,1
	0	14,0

[232] Modificación A-1: Forma cristalina libre de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1)

[233] Compuesto C-1 del Ejemplo 1 (2,0 g) se disolvió en una solución de agua/etanol a una temperatura inferior a 35°C. La solución resultante se filtró a fin de eliminar las impurezas no disueltas. Después de agregar una primera porción de agua al reactor a una temperatura de 25°C bajo agitación, se obtuvo una semilla. Se agregó una segunda porción de agua, y el sólido obtenido de este modo se filtró, se lavó y se secó a 50°C al vacío a 0–10.000 Pa (0–100 mbar). El sólido resultante (1,77 g) se recuperó con una pureza de 99,52 % (UPLC) y se analizó por XRPD, DSC, TGA y RMN. Las propiedades fisicoquímicas se representan en la Tabla 3.

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas de las Modificaciones A-1, A-2, A-3, A-4 y A-5.

Parámetro	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5
T _{inicio} punto de fusión (DSC, °C)	159,0	157,5	156,6	121,5 157,4	110,8 157,4
LOD (TGA, % a °C)	0,17% (120°C)	3,4% (80°C)	3,0% (70°C)	3,6% (110°C)	1,4% (110°C)
Contenido de agua (Karl Fischer, % m/m)	0,4	4,0	3,6	4,1	2,0

[234] El termograma de DSC de la Modificación A-1 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A1-2. El TGA de la Modificación A-1 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A1-3. Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A-1 y la pérdida total de agua (Pérdida en el secado – LOD) medidos por TGA se representan en la Tabla 3.

[235] El patrón de XRPD de la Modificación A-1 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A1-1. Los picos de XRPD, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C, son como se exponen en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2 θ	valor d Å	Intensidad relativa %
1	7,7	11,47	99
2	11,3	7,86	5
3	15,4	5,74	10
4	16,4	5,40	32
5	17,7	5,00	9
6	21,2	4,19	19
7	22,7	3,91	9
8	23,3	3,81	43
9	24,0	3,70	100
10	26,4	3,37	12
11	27,2	3,28	23

[236] Modificación A-2: Forma cristalina de hidrato de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1)

[237] Compuesto C-1 del Ejemplo 1 (2,0 g) se disolvió en una solución de agua/etanol a una temperatura por debajo de 35°C. La solución resultante se filtró a fin de eliminar las impurezas no disueltas. Después de agregar una primera porción de agua en el reactor a una temperatura de 25°C bajo agitación, se obtuvo una semilla. Se agregó una segunda porción de agua a la suspensión por goteo a una temperatura de 16°C en un lapso de 10 h, y la suspensión resultante se mantuvo a 16°C durante 13 h. El sólido obtenido de este modo luego se filtró, se lavó y se secó a 45°C al vacío a 4000 Pa (40 mbar). El sólido resultante (1,94 g) se recuperó con una pureza de 99,59 % (UPLC) y se analizó por XRPD, DSC, TGA y RMN. Las propiedades fisicoquímicas se representan en la Tabla 3.

[238] El termograma de DSC de la Modificación A-2 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A2-2. El TGA de la Modificación A-2 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A2-3. Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A-2 y la pérdida de agua total (Pérdida en el secado – LOD) medidos por TGA se representan en la Tabla 3.

[239] El patrón de XRPD de la Modificación A-2 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A2-1. Los picos de XRPD, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C, son como se exponen en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2 θ	valor d Å	Intensidad relativa %
1	7,6	11,62	17
2	10,7	8,30	3
3	15,2	5,81	4
4	16,9	5,24	27
5	21,4	4,15	17
6	24,0	3,70	100
7	25,8	3,45	3
8	27,4	3,26	17
9	30,7	2,91	2

[240] Modificación A-3: Forma cristalina de hidrato de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1)

[241] Compuesto C-1 del Ejemplo 1 se transfirió a una cámara de humedad relativa al 75 % y se mantuvo durante alrededor de 24 horas a fin de obtener un residuo sólido (5,1 g). Se recuperó con una

pureza de 99,09 % (UPLC) y se analizó por XRPD, DSC, TGA y RMN. Las propiedades fisicoquímicas se representan en la Tabla 3.

[242] El termograma de DSC de la Modificación A-3 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A3-2. El TGA de la Modificación A-3 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A3-3. Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A-3 y la pérdida de agua total (Pérdida en el secado – LOD) medidos por TGA se representan en la Tabla 3.

[243] El patrón de XRPD de la Modificación A-3 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A3-1. Los picos de XRPD, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C, son como se exponen en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2 θ	valor d Å	Intensidad relativa %
1	7,6	11,55	23
2	15,3	5,78	9
3	17,0	5,22	18
4	20,7	4,29	5
5	21,4	4,14	8
6	22,2	3,99	33
7	25,9	3,44	20
8	29,1	3,07	10
9	32,3	2,77	12

[244] Modificación A-4: Forma cristalina de hidrato de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1)

[245] Compuesto C-1 del Ejemplo 1 (10,0 g) se suspendió en 60 mL de mezcla de metanol/agua a una temperatura de 40°C. La suspensión resultante se agitó a 60°C a fin de obtener una solución transparente. La solución se enfrió a 50°C y se agitó durante 1 hora. La solución luego se enfrió a 40°C durante 10 horas. El sólido obtenido de este modo se filtró, se lavó y se secó al vacío a temperatura ambiente. El sólido resultante se recuperó con una pureza de 99,57 % (UPLC) y se analizó por XRPD, DSC, TGA y RMN. Las propiedades fisicoquímicas se representan en la Tabla 3.

[246] El termograma de DSC de la Modificación A-4 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A4-2. El TGA de la Modificación A-4 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A4-3. Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A-4 y la pérdida de agua total (Pérdida en el secado – LOD) por TGA se representan en la Tabla 3.

[247] El patrón de XRPD de la Modificación A-4 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A4-1. Los picos de XRPD, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C, son como se exponen en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2 θ	valor d Å	Intensidad relativa %
1	7,3	12,11	29
2	10,3	8,59	3
3	15,5	5,73	10
4	22,1	4,02	3
5	23,1	3,84	100
6	23,9	3,73	19
7	25,5	3,49	7
8	25,9	3,44	6
9	26,4	3,37	50
10	31,2	2,86	8

[248] Modificación A-5: Forma cristalina de hidrato de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1)

[249] La forma cristalina de hidrato de la Modificación A-4 del Ejemplo 1 se mantuvo a 80°C bajo 11 % de humedad relativa durante 1 semana. El sólido resultante se analizó por XRPD, DSC, TGA y RMN. Las propiedades fisicoquímicas se representan en la Tabla 3.

[250] El termograma de DSC de la Modificación A-5 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A5-2. El TGA de la Modificación A-5 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A5-3. Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A-5 y la pérdida de agua total (Pérdida en el secado – LOD) por TGA se representan en la Tabla 3.

[251] El patrón de XRPD de la Modificación A-5 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A5-1. Los picos de XRPD, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C, son como se exponen en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2 θ	valor d Å	Intensidad relativa %
1	5,0	17,84	47
2	9,9	8,93	14

3	14,9	5,96	21
4	15,9	5,58	39
5	17,7	5,01	14
6	19,8	4,47	87
7	24,0	3,71	84
8	25,5	3,49	68
9	27,2	3,28	23

[252] Modificación A-6: Solvato de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) con ciclopentanona

[253] Compuesto C-1 del Ejemplo 1 se equilibró con ciclopentanona a 4°C durante 14 días. El sólido resultante se recuperó y se analizó por XRPD, DSC, TGA, UPLC y RMN.

[254] Modificación A-6 es una forma altamente cristalina, con un punto de fusión de aproximadamente 157°C. La temperatura de desolvatación es a alrededor de 102°C. Muestra 4,6 % de pérdida de peso por TGA a 150°C. El patrón de XRPD se muestra en la Figura A6-1, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C.

[255] Modificación A-7: Solvato de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) con metanol

[256] Compuesto C-1 del Ejemplo 1 se equilibró con metanol o metanol/agua (97:3 v/v) a 4°C durante 14 días. El sólido resultante se recuperó y se analizó por XRPD, DSC, TGA, UPLC y RMN.

[257] Modificación A-7 es una forma altamente cristalina, con un punto de fusión de aproximadamente 157°C. La temperatura de desolvatación es a alrededor de 79°C. Muestra 3,7 % de pérdida de peso por TGA a 105°C. El patrón de XRPD se muestra en la Figura A7-1, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C.

[258] Modificación A-8: Solvato de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) con piridina

[259] Compuesto C-1 del Ejemplo 1 se equilibró con piridina a 4°C durante 7 días. El sólido resultante se recuperó y se analizó por XRPD, DSC, TGA, UPLC y RMN. El patrón de XRPD se muestra en la Figura A8-1, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C.

[260] Cocristales del compuesto C-1 (Modificaciones A-9, A-10, A-11, A-12 y A-13)

[261] El compuesto C-1 del Ejemplo 1 se mezcló con la cantidad apropiada de formador de cocrystal. Las mezclas resultantes se disolvieron o suspendieron en solventes individuales a 50°C y se enfriaron a temperatura ambiente hasta que se produjo la precipitación. Las soluciones obtenidas después de enfriar se evaporaron hasta sequedad, a fin de obtener un sólido. Los residuos sólidos se recuperaron y se analizaron por XRPD, DSC, TGA, UPLC y RMN. Las propiedades fisicoquímicas de los cocristales del compuesto C-1 se representan en la Tabla 4.

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de las Modificaciones A-9, A-10, A-11, A-12 y A-13.

Parámetro	A-9	A-10	A-11	A-12	A-13
Pureza (UPLC, %)	99,83	99,73	99,86	99,39	99,44
C-1/coformador (RMN, relación molar)	1/0,76	1/0,97	1/1,01	1/1,02	1/0,50
T _{inicio} punto de fusión (DSC, °C)	161,8	167,2	98,4 130,0	134,9	147,9
LOD (TGA, % a °C)	1,5% (105°C)	0,3% (120°C)	0,2% (110°C)	< 0,1% (120°C)	0,1% (120°C)
Solvente residual (RMN)	0,24 % acetonitrilo	0,12 % acetona	0,20 % isopropanol	0,11 % isopropanol	< 0,1 % isopropanol

[262] Modificación A-9: Cocrystal de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) con ácido fosfórico (1:0,76 relación molar)

[263] Compuesto C-1 del Ejemplo 1 (0,2 g) y 1,0 equiv. de ácido fosfórico se disolvieron en 4,0 mL de acetonitrilo:H₂O (95:5 v/v). La mezcla resultante se disolvió a 50°C y se enfrió a temperatura ambiente a fin de lograr a 1:0,76 de relación molar de cocrystal de compuesto C-1 con ácido fosfórico.

[264] El termograma de DSC de la Modificación A-9 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A9-2. El TGA de la Modificación A-9 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A9-3. Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A-9 y la pérdida de agua total (Pérdida en el secado – LOD) medidos por TGA se representan en la Tabla 4.

[265] El patrón de XRPD de la Modificación A-9 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A9-1. Los picos de XRPD, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C, son como se exponen en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2θ	valor d Å	Intensidad relativa %
1	7,5	11,85	11
2	9,5	9,27	17
3	11,1	7,94	18
4	17,9	4,95	21
5	18,4	4,82	28
6	23,6	3,77	35
7	30,7	2,91	11
8	32,4	2,76	8

[266] Modificación A-10: Cocrystal de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) con ácido fosfórico (1:0,97 relación molar)

[267] Compuesto C-1 del Ejemplo 1 (30 mg) y 1,5 equiv. de ácido fosfórico se disolvieron en 0,6 mL de acetona. La mezcla resultante se disolvió a 50°C y se enfrió a temperatura ambiente a fin de lograr a 1:0,97 de relación molar de cocrystal de compuesto C-1 con ácido fosfórico.

[268] El termograma de DSC de la Modificación A-10 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A10-2. El TGA de la Modificación A-10 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A10-3. Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A-10 y la pérdida de agua total (Pérdida en el secado – LOD) medidos por TGA se representan en la Tabla 4.

[269] El patrón de XRPD de la Modificación A-10 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A10-1. Los picos de XRPD, cuando se mide usando una radiación CuKα con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C, son como se exponen en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2θ	valor d Å	Intensidad relativa %
1	7,5	11,82	5
2	9,5	9,35	27
3	11,1	7,97	17
4	13,2	6,69	6
5	13,6	6,48	5
6	15,0	5,91	11
7	18,1	4,90	25
8	18,4	4,82	28

9	19,0	4,67	6
10	23,8	3,73	36
11	25,9	3,44	11
12	27,5	3,24	10

[270] Modificación A-11: Cocrystal de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) con ácido benzoico (1:1,01 relación molar)

[271] Compuesto C-1 (60 mg) y 28 mg (2 equiv.) ácido benzoico se disolvieron en 0,30 mL de isopropanol. La mezcla resultante se disolvió a 50°C y se enfrió a temperatura ambiente a fin de lograr a 1:1,01 de relación molar de cocrystal de compuesto C-1 con ácido benzoico.

[272] El termograma de DSC de la Modificación A-11 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A11-2. El TGA de la Modificación A-11 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A11-3. Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A-11 y la pérdida de agua total (Pérdida en el secado – LOD) medidos por TGA se representan en la Tabla 4.

[273] El patrón de XRPD de la Modificación A-11 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A11-1. Los picos de XRPD, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C, son como se exponen en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2 θ	valor d Å	Intensidad relativa %
1	6,1	14,42	15
2	9,1	9,72	9
3	10,3	8,54	25
4	11,3	7,82	14
5	12,3	7,21	58
6	12,7	6,95	12
7	14,9	5,92	8
8	15,3	5,79	7
9	16,8	5,29	19
10	17,1	5,17	9
11	20,8	4,26	11
12	24,7	3,60	40

[274] Modificación A-12: Cocrystal de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) con ácido succínico (1:1,02 relación molar)

[275] Compuesto C-1 (1,0 g) y 2 equiv. de ácido succínico se disolvieron en 5,2 mL de isopropanol. La mezcla resultante se disolvió a 50°C y se enfrió a temperatura ambiente a fin de lograr a 1:1,02 de relación molar de cocrystal de compuesto C-1 con ácido succínico.

[276] El termograma de DSC de la Modificación A-12 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A12-2. El TGA de la Modificación A-12 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A12-3. Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A-12 y la pérdida de agua total (Pérdida en el secado – LOD) medidos por TGA se representan en la Tabla 4.

[277] El patrón de XRPD de la Modificación A-12 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A12-1. Los picos de XRPD, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C, son como se exponen en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2 θ	valor d Å	Intensidad relativa %
1	6,8	12,96	58
2	8,7	10,16	32
3	10,5	8,40	6
4	15,6	5,68	11
5	16,4	5,40	45
6	17,4	5,08	5
7	19,2	4,61	10
8	21,1	4,20	48
9	24,1	3,69	18
10	24,6	3,61	7
11	27,5	3,24	23
12	28,4	3,14	4

[278] Modificación A-13: Cocrystal de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (compuesto C-1) con sacarina (1:0,50 relación molar)

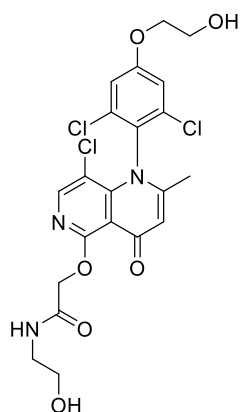
[279] Compuesto C-1 (1,0 g) y 1,5 equiv. de sacarina se disolvieron en 20,0 mL de isopropanol. La mezcla resultante se disolvió a 50°C y se enfrió a temperatura ambiente a fin de lograr a 1:0,50 de relación molar de cocrystal de compuesto C-1 con sacarina.

[280] El termograma de DSC de la Modificación A-13 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A13-2. El TGA de la Modificación A-13 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A13-3. Los datos de DSC que muestran las transiciones de fusión de la Modificación A-13 y la pérdida de agua total (Pérdida en el secado – LOD) medidos por TGA se representan en la Tabla 4.

[281] El patrón de XRPD de la Modificación A-13 del Ejemplo 1 se muestra en la Figura A13-1. Los picos de XRPD, cuando se mide usando una radiación CuK α con una longitud de onda de 1,5418 Å a una temperatura de alrededor de 22°C, son como se exponen en la siguiente tabla:

Nro.	Ángulo 2 θ	valor d Å	Intensidad relativa %
1	6,0	14,61	26
2	8,6	10,27	46
3	12,2	7,24	4
4	13,0	6,78	2
5	15,5	5,70	14
6	16,2	5,47	28
7	21,7	4,09	16
8	23,5	3,79	15
9	30,1	2,96	5
10	31,4	2,85	12

[282] **Ejemplo 2:** 2-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxiethoxy)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-(2-hidroxiethyl)acetamida (Compuesto C-2)



[283] Etapla 1: Metil 2-((1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-8-cloro-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetato

[284] A una solución agitada de 1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-5,8-dicloro-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F2**, 2,5 g, 2,21 mmol) en CH₃CN (25 mL), se agregaron metil

glicolato (0,24 g, 2,65 mmol), carbonato de potasio (0,92 g, 6,62 mmol) y DMAP (0,09 g, 0,66 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con CH₃CN. La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la MPLC usando una columna de 40 g de gel de sílice y 10–65 % de EtOAc en hexano a fin de obtener el producto del título como un sólido blanquecino (2,4 g, 82 % de rendimiento). ESI-MS *m/z*: 504,8 [M+H]⁺ (Rt = 1,55 min, LC-método 6).

[285] Etapa 2: Ácido (3,5-Dicloro-4-(8-cloro-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-2-metil-4-oxo-1,6-naftiridin-1(4H)-il)fenil)borónico

[286] A una solución desgasificada (con argón) de metil 2-((1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-8-cloro-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetato (2,3 g, 4,55 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL), en un tubo sellado con tapa a rosca, se agregaron bis(pinacolato)diboro (1,73 g, 6,82 mmol), acetato de potasio (0,67 g, 6,82 mmol), PdCl₂(dppf) y DCM (0,37 g, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se enjuagó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró al vacío hasta el producto del título bruto (2,14 g, bruto). ESI-MS *m/z*: 470,80 [M+H]⁺ (Rt = 1,41 min, LC-método 1).

[287] Etapa 3: Metil 2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetato

[288] A una solución de ácido (3,5-dicloro-4-(8-cloro-5-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-2-metil-4-oxo-1,6-naftiridin-1(4H)-il)fenil)borónico (1,94 g, 4,11 mmol) en MeOH:H₂O (10 mL:10 mL) a 0°C se agregaron Montmorilonita K10 (1,69 g, 6,17 mmol) y peróxido de hidrógeno al 30 % (10 mL), por goteo, a la misma temperatura. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC usando una columna de gel de sílice de 24,0 g y 1–5 % MeOH en diclorometano a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido de color marrón (1,3 g, rendimiento: 71 %). ESI-MS *m/z*: 442,90 [M-H]⁺ (Rt = 1,43 min, LC-método 6).

[289] Etapa 4: Ácido 2-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acético

[290] A una solución de metil 2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetato (0,5 g, 1,13 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 mL) se agregó hidróxido de trimetilestano (2,05 g, 11,29 mmol). La solución obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, y luego, a 80°C durante 12 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida a fin de obtener el residuo. El residuo se acidificó con 10 % KHSO₄ y se extrajo con 10 % MeOH en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener el producto deseado en forma de un sólido de color marrón pálido (0,23 g, rendimiento: 42 %). ESI-MS *m/z*: 429,00 [M+H]⁺ (Rt = 1,38 min, LC-método 6).

[291] Etapa 5: N-(2-((ter-Butildimetilsilil)oxi)etil)-2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetamida

[292] A una solución de ácido 2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acético (0,2 g, 0,48 mmol) en DMF (3 mL) se agregó HATU (0,36 g, 0,95 mmol). La solución obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esta solución se agregaron 2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etan-1-amina (0,1 g, 0,57 mmol) y DIPEA (0,15 g, 1,19 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (0,22 g, rendimiento: 79 %). ESI-MS *m/z*: 586,15 [M+H]⁺ (Rt = 1,63 min, LC-método 6).

[293] Etapa 6: N-(2-((ter-Butildimetilsilil)oxi)etil)-2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetamida

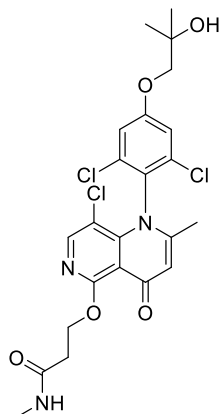
[294] A una solución de N-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetamida (0,22 g, 0,38 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron carbonato de plata (0,31 g, 1,12 mmol) y 2-bromoetanol (0,07 g; 0,56 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC usando una columna de gel de sílice de 12,0 g y 20-60 % EtOAc en hexano a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (0,13 g, rendimiento: 56 %). ESI-MS *m/z*: 630,15 [M+H]⁺ (Rt = 1,59 min, LC-método 6).

[295] Etapa 7: 2-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-(2-hidroxietil)acetamida

[296] A una solución de N-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetamida (0,13 g, 0,21 mmol) en dioxano seco (2 mL) se agregó 4,0 HCl en 1,4-dioxano (2 mL) a 0°C. La solución obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida a fin de obtener el residuo. El residuo se disolvió en etil acetato y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparativa (Columna: X SELECT (250 mm x 19,0 mm, 5,0 µm); fase móvil 0,02 % NH₄OH en agua, y acetonitrilo; elución gradiente). Se liofilizaron las fracciones a fin de obtener el producto del título como un polvo blanquecino (0,046 g, rendimiento: 30 %). C-2: ESI-MS *m/z*: 516,05 [M+H]⁺ (Rt = 1,35 min, LC-método 6); ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*₃) δ

ppm = 8,21 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,18 (t, J=4,2 Hz, 2H), 3,92 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,71 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 3,49 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H).

[297] Ejemplo 3: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (Compuesto C-3)



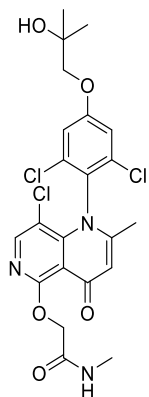
[298] Etapa 1: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida

[299] A una solución de 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 1,0 g, 2,55 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se agregaron 3-hidroxi-N-metilpropanamida (0,32 g, 3,06 mmol), K₂CO₃ (0,88 g, 6,38 mmol) y DMAP (0,09 g, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC usando 40 g de un cartucho Silicycle y 0–2 % MeOH en diclorometano como eluyente a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido blanquecino (0,78 g, rendimiento: 67 %). ESI-MS *m/z*: 458,1 [M+1]⁺ (R_t = 1,40 min, LC-método-5).

[300] Etapa 2: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida

[301] A una solución agitada de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (0,78 g, 1,71 mmol) en DMF (8 mL) se agregaron 2-metilpropano-1,2-diol (0,46 g, 5,12 mmol) y Cs₂CO₃ (1,67 g, 5,12 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC usando 40 g de un cartucho Silicycle y 0–2 % MeOH en diclorometano como eluyente a fin de obtener el producto del título como un sólido blanquecino (0,22 g, rendimiento: 24 %). **C-3:** ESI-MS *m/z*: 527,90 [M+H]⁺ (R_t = 1,42 min, LC-método-6). ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm = 8,19 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,66 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,76 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

[302] Ejemplo 4: 2-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilacetamida (Compuesto C-4)



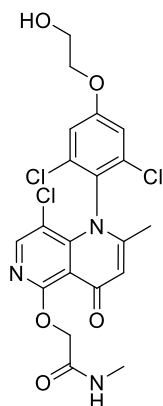
[303] Etapa 1: 2-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilacetamida

[304] A una solución agitada de 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 0,3 g, 0,76 mmol) en acetonitrilo (8 mL) se agregaron K_2CO_3 (0,31 g, 2,29 mmol), DMAP (0,03 g, 0,22 mmol) y 2-hidroxi-N-metilacetamida (0,1 g, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC usando un cartucho de 12 g Silicycle y 0–2 % MeOH en diclorometano como eluyente a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido de color blanco (0,2 g, rendimiento: 59 %). ESI-MS m/z : 444,0 $[M+H]^+$ (R_t = 1,48 min, LC-método 6).

[305] Etapa 2: 2-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilacetamida

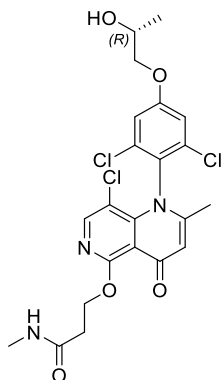
[306] A una solución agitada de 2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilacetamida (0,13 g, 0,29 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron Cs_2CO_3 (0,28 g, 0,87 mmol) y 2-metilpropano-1,2-diol (0,04 g, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC usando cartucho de 12 g Silicycle y 0–5 % MeOH en diclorometano como eluyente, y HPLC preparativa (columna: X SELECT C-18 (250 mm x 19 mm, 5,0 μm); fase móvil 0,1 % ácido fórmico en agua y acetonitrilo; elución gradiente) a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido blanquecino (0,023 g, rendimiento: 15 %). **C-4**: ESI-MS m/z : 514,05 $[M+H]^+$ (R_t = 1,42 min, LC-método 6); ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm = 8,21 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

[307] Ejemplo 5: 2-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxiethoxy)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilacetamida (Compuesto C-5)



[308] Se prepararon 0,027 g (rendimiento: 22 %) de un polvo de color blanquecino del Ejemplo 5 en forma análoga al Ejemplo 4, usando el intermediario de la etapa 1 del Ejemplo 4 y etilenglicol. **C-5:** ESI-MS m/z : 486,05 $[M+H]^+$ (R_t = 1,38 min, LC-método 6); ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d_3) δ ppm = 8,8 (brs, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,17 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,98 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,08 (t, 1H), 1,97 (s, 3H).

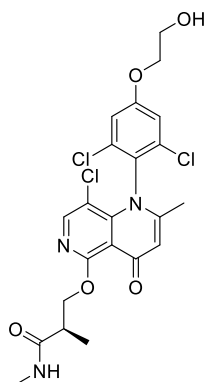
[309] Ejemplo 6: (R)-3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (Compuesto C-6)



[310] A una solución agitada de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (0,4 g, 0,87 mmol) [etapa-1 del Ejemplo 3)] en DMF (10 mL) se agregaron (R)-propano-1,2-diol (0,17 g, 1,31 mmol) y Cs_2CO_3 (0,09 g, 2,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El compuesto bruto se purificó por medio de la MPLC usando un cartucho de 24 g Silicycle y 0-10 % de metanol en diclorometano a fin de obtener la mezcla de regioisómeros en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,23 g, rendimiento: 51 %). Los regioisómeros se separaron por HPLC prep. quiral [LUX CELLULOSE-4, columna C-18 (250 mm x 21,2 mm, 5,0 μm); hexano (A) y 0,1 % HCOOH en IPA: MeOH (1:1) (B); elución isocrática] a fin de obtener el producto del título en forma de un polvo

blanquecino (0,15 g, rendimiento: 68 %). **C-6**: ESI-MS m/z : 514,0 $[M+H]^+$ (R_t = 0,71 min, LC-método 2); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,19 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,67 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,14–3,94 (m, 3H), 2,78–2,72 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

[311] Ejemplo 7: (R)-3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpropanamida (Compuesto C-7)



[312] Etapa 1: (R)-3-hidroxi-N,2-dimetilpropanamida

[313] A una solución agitada de metil (R)-3-hidroxi-2-metilpropanoato (0,5 g, 4,24 mmol) en MeOH (5 mL) en un tubo sellado con tapa a rosca se agregó 40 % metilamina en metanol (20,5 mL, 114,34 mmol). Los contenidos del tubo sellado se agitaron a 85°C durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,45 g, 95 %). ^1H RMN (400 MHz, $CLOROFORMO-d_3$) δ ppm = 5,98 (bs, 1H), 3,72 (m, 2H), 2,82 (d, 3H), 2,47 (m, 1H), 1,172 (d, 3H).

[314] Etapa 2: (R)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpropanamida

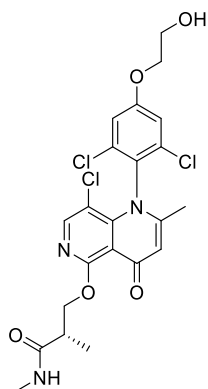
[315] A una solución de 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 0,3 g, 0,77 mmol) en acetonitrilo (4,00 mL), se agregaron (R)-3-hidroxi-N,2-dimetilpropanamida (0,11 g, 0,92 mmol), K_2CO_3 (0,26 g, 1,91 mmol) y DMAP (0,03 g, 0,23 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El compuesto bruto se purificó por medio de la MPLC usando 12 g de Cartucho Silicycle y 0–3 % de MeOH en diclorometano a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido blanquecino (0,25 g, rendimiento: 69 %). ESI-MS m/z : 471,8 $[M+H]^+$ (R_t = 1,49 min, LC-método-6).

[316] Etapa 3: (R)-3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpropanamida

[317] A una solución agitada de (R)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpropanamida (0,24 g, 0,51 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron etilenglicol (0,09 g, 1,53 mmol) y Cs_2CO_3 (0,49 g, 1,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con

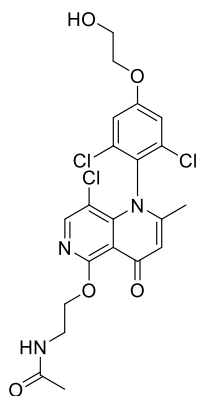
EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El compuesto bruto se purificó por medio de la MPLC usando 12 g de Cartucho Silicycle y 0–3 % de MeOH en diclorometano a fin de obtener el producto del título como un sólido blanquecino (0,071 g, rendimiento: 27 %). **C-7**: ESI-MS m/z : 513,9 $[M+H]^+$ (R_t = 1,39 min, LC-método-6). ESI-MS m/z : 515,90 $[M+3H]^+$ (R_t = 1,39 min, LC-método-6). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,18 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,49–4,45 (m, 2H), 4,17 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,83–2,79 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,026 (s, 3H), 1,27 (d, $J=7,2$ Hz, 3H).

[318] Ejemplo 8: (S)-3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2-dimetilpropanamida (Compuesto C-8)



[319] Se prepararon 0,038 g (sólido blanquecino, rendimiento: 18 %) del Ejemplo 8 de una forma análoga al Ejemplo 7 usando (S)-3-hidroxi-2-metilpropanoato en lugar de (R)-3-hidroxi-2-metilpropanoato. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparativa (columna: X-select C-18 (19 mm X 250 mm, μm); fase móvil 0,1 % $HCOOH$ en agua, y acetonitrilo; elución gradiente). **C-8**: ESI-MS m/z : 514,2 $[M+H]^+$ (R_t = 0,78 min, LC-método-5). ^1H RMN (400 MHz, $METANOL-d_4$) δ ppm = 8,18 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,49–4,45 (m, 2H), 4,18 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,27 (d, $J=7,2$ Hz, 3H).

[320] Ejemplo 9: N-(2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)etil)acetamida (Compuesto C-9)



[321] Etapa 1: ter-Butil (2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)etil)carbamato

[322] A una solución agitada de 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 0,7 g, 1,79 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregaron ter-butyl (2-aminoetil) carbamato (0,35 g, 2,14 mmol), K₂CO₃ (0,74 g, 5,36 mmol) y DMAP (0,07 g, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El compuesto bruto se purificó por medio de la MPLC usando 12 g de Cartucho Silicycle y 20-100 % etil acetato en hexano a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido blanquecino (0,62 g, rendimiento: 67 %). ESI-MS *m/z*: 516,6 (M+H)⁺ (Rt = 1,79 min, LC-método 4).

[323] Etapa 2: 5-(2-Aminoetoxi)-8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona, clorhidrato

[324] A una solución agitada de ter-butyl (2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)etil)carbamato (0,6 g, 1,16 mmol) en dioxano (5 mL) se agregó 4,0 M HCl en 1,4-dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 6 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido blanquecino (0,55 g, rendimiento: 100 %). El producto obtenido se usó directamente en la siguiente etapa.

[325] Etapa 3: N-(2-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)etil)acetamida

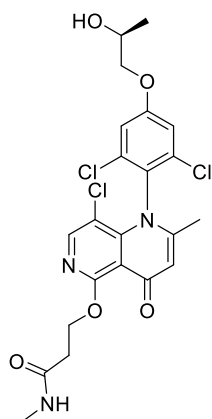
[326] A una suspensión de 5-(2-aminoetoxi)-8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona, clorhidrato (0,54 g, 1,213 mmol), en diclorometano (10 mL) a 0°C, se agregaron trietilamina (0,49 mL, 3,64 mmol) y cloruro de acetilo (0,12 mL, 1,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 5 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC usando 24 g de Cartucho Silicycle y 20-70 % etil acetato en hexano a fin de obtener el producto del título en forma de un semisólido de color amarillo (0,45 g, rendimiento: 81 %). ESI-MS *m/z*: 458,0 (M+H)⁺ (Rt = 1,29 min, LC-método 5).

[327] Etapa 4: N-(2-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)etil)acetamida

[328] A una solución agitada de N-(2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)etil)acetamida (0,2 g, 0,44 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron etilenglicol (0,04 g, 0,65 mmol) y Cs₂CO₃ (0,43 g, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 6 h. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por

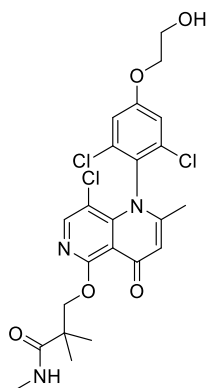
medio de la MPLC usando 24 g de Cartucho Silicycle y 0–5 % metanol en diclorometano a fin de obtener el producto del título en forma de un polvo blanquecino (0,058 g, rendimiento: 32 %). **C-9**: ESI-MS m/z : 499,85 $[M+H]^+$ (R_t = 1,35 min, LC-método 6); ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm = 8,18 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,55 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,18 (t J = 4,2 Hz, 2H), 3,92 (t J = 4,5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,97 (s, 3H).

[329] Ejemplo 10: (S)-3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxipropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (Compuesto C-10)



[330] A una solución agitada de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida [etapa-1 del Ejemplo 1] (0,450 g, 0,98 mmol) en DMF (5 mL) se agregaron (S)-propano-1,2-diol (0,11 g, 1,47 mmol) y carbonato de potasio (0,19 g, 1,39 mmol). La masa de la reacción se agitó a 80°C durante 24 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron bajo presión reducida a fin de lograr el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC (Combi-Flash, columna Redisep de 12 g, y 0–15 % MeOH en diclorometano) y HPLC preparativa (columna: Kinetex C18 (150 mm x 21,2 mm, 5,0 μm); fase móvil agua y acetonitrilo; elución gradiente) a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido blanquecino (0,024 g, rendimiento: 10 %). **C-10**: ESI-MS m/z : 514,4 $[M+H]^+$ (R_t = 0,78 min, LC-método 5); ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d_3) δ ppm = 8,73 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,57–4,59 (m, 2H), 4,26–4,36 (m, 1H), 4,01–3,88 (m, 2H), 2,88 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,77–2,72 (m, 2H), 2,29–2,27 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,34 (d, J = 4,5 Hz, 3H).

[331] Ejemplo 11: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2,2-trimetilpropanamida (Compuesto C-11)



[332] Etapa 1: 3-Hidroxi-N,2,2-trimetilpropanamida

[333] A una solución agitada de metil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato (0,5 g; 4,23 mmol) en MeOH (12 mL) en un tubo sellado con tapa a rosca se agregó 40 % metilamina en metanol (12 mL, 114,28 mmol). La solución resultante se agitó a 85°C durante 12 h. Los volátiles se evaporaron bajo alto vacío a fin de obtener el producto del título (0,5 g, rendimiento: 100 %). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*3) δ ppm = 3,70 (s, 2H), 2,80 (t, J= 4,8 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

[334] Etapa 2: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2,2-trimetilpropanamida

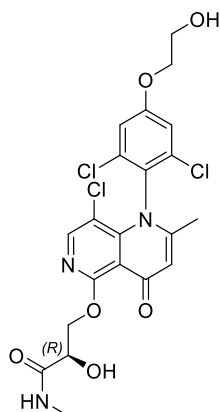
[335] A una solución agitada de 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 0,25 g; 0,64 mmol) y 3-hidroxi-N,2,2-trimetilpropanamida (0,13 g, 0,96 mmol) en acetonitrilo (2,5 mL) se agregaron carbonato de potasio (0,22 g, 1,59 mmol) y DMAP (0,02 g, 0,19 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida a fin de lograr el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC (Combi-Flash, columna Redisep de 12 g, y 20-100 % etil acetato en hexano) a fin de obtener el producto del título como un sólido blanquecino (0,2 g, rendimiento: 64 %). ESI-MS *m/z*: 486,3 [M+H]⁺ (Rt = 1,68 min, LC-método 5).

[336] Etapa 3: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2,2-trimetilpropanamida

[337] A una solución de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N,2,2-trimetilpropanamida (0,2 g, 0,41 mmol) y etilenglicol (0,1 g, 1,64 mmol) en DMF (3 mL) se agregó carbonato de cesio (0,47 g, 1,44 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida a fin de lograr el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC (Combi-Flash, columna de 12 g Rediff, y 0-3 % de metanol en diclorometano) y HPLC preparativa (columna: YMC-C18 (20 mm x 150 mm, 5,0 μm); fase móvil 0,02 % amoníaco en

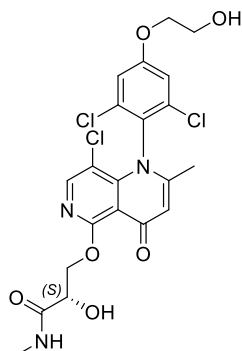
agua y acetonitrilo, elución gradiente) a fin de obtener el producto del título como un sólido blanquecino (0,065 g, rendimiento: 34 %). **C-11**: ESI-MS m/z : 528,2 $[M+H]^+$ (R_t = 1,37 min, LC-método 5); ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm = 8,19 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).

[338] Ejemplo 12: (R)-3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida (Compuesto C-12)



[339] Se prepararon 0,01 g (polvo blanquecino, rendimiento: 10 %) del Ejemplo 12 de una forma análoga al Ejemplo 13 usando O-bencil-D-serina en lugar de O-bencil-L-serina. **C-12**: ESI-MS m/z : 515,9 $[M+H]^+$ (R_t = 1,36 min, LC-método-6). ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm = 8,51 (bs, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,64–4,57 (m, 2H), 4,49 (t, J =4,8 Hz, 1H), 4,17–4,14 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). HPLC quiral (R_t = 6,50 min, HPLC quiral método 1): 99,0 %.

[340] Ejemplo 13: (S)-3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida (Compuesto C-13)



[341] Etapa 1: Ácido (S)-3-(Benciloxi)-2-hidroxiopropanoico

[342] A una solución de O-bencil-L-serina (10,0 g 51,23 mmol) en 1,0 M H_2SO_4 (123 mL) a 0°C se agregó 0,5 M $NaNO_2$ en agua (300 mL; 290,98 mmol) por goteo durante 1 h a 0°C. La solución obtenida de este modo se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se basificó a pH 6–7 usando 1,0 M $NaOH$ en agua y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a pH 2 usando 1,0 M H_2SO_4 y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida a fin

de obtener el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido (9,71 g, rendimiento: 97 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d_3) δ ppm = 7,36–7,26 (m, 5H), 4,59 (dd, 2H, J = 2,8 Hz, 14,8 Hz), 4,38 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 3,83–3,76 (m, 2H).

[343] Etapas 2: Metil (S)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropanoato

[344] A ácido (S)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropanoico (9,7 g, 49,43 mmol) en metanol (50 mL) a 0°C se agregó por goteo SOCl_2 (0,72 mL, 9,88 mmol) en un lapso de 5 minutos a 0°C. La mezcla de reacción obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla de reacción se agregó trimetil ortoformiato (10,81 mL, 98,86 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna Combi-Flash usando 80 g de Cartucho Silicycle y 0–20 % EtOAc en hexano a fin de obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (8,58 g rendimiento: 83 %). ESI-MS m/z : 211,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (R_t = 1,09 min, LC-método 3). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d_3) δ ppm = 7,36–7,26 (m, 5H), 4,61 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,53 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,34–4,31 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,15 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

[345] Etapas 3: Metil (S)-3-(benciloxi)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)propanoato

[346] A una solución agitada de metil (S)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropanoato (8,5 g 40,41 mmol) en diclorometano (120 mL) a 0°C se agregaron DMAP (0,99 g; 8,08 mmol), e imidazol (3,05 g, 44,85 mmol). La solución obtenida de este modo se agitó a 0°C durante 15 min. A esta solución se agregó TBSCl (6,76 g, 44,86 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 44 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna Combi-Flash usando 80 g de Cartucho Silicycle y 0–20 % EtOAc en hexano a fin de obtener el producto deseado en forma de un aceite incoloro (12,4 g, rendimiento: 95 %). ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d_3) δ ppm = 7,31–7,26 (m, 5H), 4,58 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,41 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (t, J = 3,9 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

[347] Etapas 4: Metil (S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiopropanoato

[348] A una solución agitada de metil (S)-3-(benciloxi)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)propanoato (6,0 g, 18,490 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó 10 % paladio sobre carbón (0,65 g). La mezcla de reacción obtenida de este modo se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 presión atmosférica) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se enjuagó con diclorometano. El filtrado se evaporó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El material bruto se purificó por medio de la Combi-Flash usando 40 g de Cartucho Silicycle y 0–30 % EtOAc en hexano a fin de obtener el producto del título en forma de un aceite incoloro (2,57g, rendimiento: 59 %). ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d_3) δ ppm = 4,29 (t, J = 4,5 Hz,

1H), 3,79 (d, J= 4,5 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,22 (t, J= 6,6 Hz, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

[349] Etapla 5: (S)-3-((ter-Butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida

[350] A una solución de metil (S)-2-((ter-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxipropanoato (2,5 g, 10,66 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó 40 % metilamina en metanol (61,5 mL, 160,00 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 85°C durante 12 h. Los volátiles se evaporaron bajo alto vacío a fin de obtener el producto del título (2,2 g, bruto). Nota: durante la formación de amida se produjo la migración del grupo sililo a fin de lograr el producto indicado en el título. ESI-MS *m/z*: 233,75 (M+H)⁺, (Rt = 1,454 min, LC-método 6). ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*₃) δ ppm = 4,15 (d, 1H), 4,07 (t, 1H), 3,81-3,65 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

[351] Etapla 6: (S)-3-((ter-Butildimetilsilil)oxi)-2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida

[352] A una solución de 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 1,0 g, 2,55 mmol) y (S)-3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida (0,72 g, 3,06 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregaron carbonato de potasio (0,88 g, 6,38 mmol) y DMAP (0,06 g, 0,51 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAC. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida a fin de lograr el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC (Combi-Flash, columna de 40 g Rediff y 20-100 % etil acetato en hexano a fin de obtener el producto del título en forma de un semisólido de color marrón pálido (0,52 g, rendimiento: 35 %). ESI-MS *m/z*: 588,05 (M+H)⁺, (Rt = 1,74 min, LC-método 5). ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*₃) δ ppm = 9,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,65 (t, J= 2,7 Hz, 1H), 4,25 (d, J=2,7 Hz, 2H), 2,93 (d, J=4,5 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), -0,05 (d, J=5,7 Hz, 6H).

[353] Etapla 7: (S)-3-((ter-Butildimetilsilil)oxi)-2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi etoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida

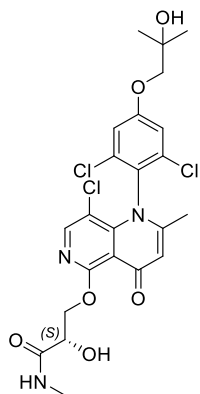
[354] A una solución de (S)-3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (0,4 g, 0,68 mmol) y etilenglicol (0,06 g, 1,02 mmol) en acetonitrilo (6 mL) en un vial de microondas con tapa a rosca se agregó carbonato de cesio (0,44 g, 1,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C en un reactor de microondas Anton Parr durante 30 min. (Nota: esta reacción se realizó en lotes de 4 x 0,1 g). Las mezclas de reacción combinadas se diluyeron con agua y se extrajeron con EtOAC. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida a fin de lograr el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC usando columna Redisep de 24 g y 20-100 % etil acetato en hexano a fin de obtener el producto del título en forma de un semisólido de color amarillo pálido (0,15 g, rendimiento: 20 %). ESI-MS *m/z*: 630,2 (M+H)⁺, (Rt = 1,591 min, LC-método 5). ¹H RMN (400 MHz,

CLOROFORMO-*d*3) δ ppm = 9,21 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,03(s, 2H), 6,43(s,1H), 5,65 (t, 1H, J=2,1 Hz), 4,17 (t, 2H, J=4 Hz), 4,05–4,02 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,93 (d, 3H, J=4,84 Hz), 2,10 (d, 1H, J= 6 Hz), 1,97 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), –0,04 (m, 6H).

[355] Etapa 8: (S)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida

[356] A una solución de ((S)-3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metil propanamida (0,15 g, 0,24 mmol) en THF (4 mL) a 0°C se agregó 1,0 M TBAF en THF (0,36 mL, 0,36 mmol). La mezcla de reacción obtenida de este modo se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se apagó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida a fin de lograr el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la Combi-Flash usando una columna de gel de sílice de 12 g Redisep y 0–1,5 % MeOH en diclorometano y se purificó adicionalmente mediante Combi-Flash usando una columna de gel de sílice de 12 g Redisep y 0–2 % MeOH en diclorometano a fin de obtener producto deseado puro en forma de un sólido blanquecino (0,038 g, rendimiento: 31 %). Nota: durante la desprotección del grupo silil, se produjo la redistribución del éter hasta el compuesto del título. **C-13:** HRMS *m/z*: calc. 516,0496 [M+H]⁺, hallado 516,0592. ESI-MS *m/z*: 515,9 [M+H]⁺ (Rt = 1,35 min, LC-método 6); ¹H RMN (300 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm = 8,19 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,63–4,55 (m, 2H), 4,49–4,47 (m, 1H), 4,18 (t, J=4,2 Hz, 2H), 3,91 (t, J=4,5 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). HPLC quiral (Rt = 4,80 min, HPLC quiral método 1): 97,9 %.

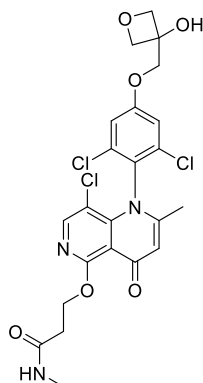
[357] Ejemplo 14: (S)-3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2-hidroxi-N-metilpropanamida (Compuesto C-14)



[358] A una solución de (S)-3-((ter-butildimetilsilil)oxi)-2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida [etapa-6 del Ejemplo 13] (0,5 g, 0,85 mmol) y 2-metilpropano-1,2-diol (0,15 g, 1,7 mmol) en DMF (5 mL) se agregó carbonato de cesio (0,83 g, 2,55 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron bajo presión reducida a fin de lograr el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la Combi-Flash usando una columna Redisep de 12 g de gel de sílice y 0–2 % MeOH en diclorometano y HPLC preparativa (columna: ATLANTIS-T3 (250 mm x 19 mm, 5,0 µm); fase móvil 0,1 % HCOOH en agua y acetonitrilo; elución gradiente) a fin de obtener el producto deseado como un sólido blanquecino (0,003 g, rendimiento: 3 %). **C-14**: ESI-MS *m/z*: 544,10 [M+H]⁺ (Rt = 1,10 min, LC-método 3); ¹H RMN (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm = 8,19 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,63–4,59 (m, 2H), 4,49–4,47 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,33 (s, 6H). HPLC quiral (Rt = 8,04 min, HPLC quiral método 2): 98,6 %.

[359] Ejemplo 15: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-((3-hidroxioxetan-3-il)metoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (Compuesto C-15)



[360] Etapa 1: 3-(Hidroximetil)oxetan-3-ol

[361] A una solución de 3-metileneoxetano (500 mg, 7,13 mmol) en THF (1,0 mL) y H₂O (1,0 mL) a 0°C se agregaron secuencialmente tetraóxido de osmio (4 %) (0,1 mL, 7,13 mmol) y H₂O₂ (50 %) (1,0 mL, 16,32 mmol). La mezcla se dejó retornar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. Luego se diluyó con 3 mL agua y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró en un rotovapor a 42°C y 5000 Pa (50 mbar) durante 30 min a fin de obtener el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm = 4,63 – 4,48 (m, 4H), 3,70 (s, 2H).

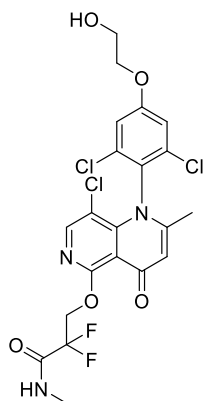
[362] Etapa 2: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida

[363] A una solución de 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 1500 mg, 3,826 mmol) y 3-hidroxi-N-metilpropanamida (512,9 mg, 4,974 mmol) en CH₃CN (50 mL) se agregaron DMAP (233,7 mg, 1,913 mmol) y K₂CO₃ (1586 mg, 11,48 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por medio de la columna instantánea, 0–10 % MeOH/DCM, a fin de proporcionar el compuesto del título. ESI-MS *m/z*: 458,1 [M+H]⁺ (Rt = 0,93 min, LC-método 7).

[364] Etapa 3: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-((3-hidroxioxetan-3-il)metoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida

[365] A una solución de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-N-metilpropanamida (300 mg, 0,654 mmol) y 3-(hidroximetil) oxetan-3-ol (204 mg, 1,96 mmol) en DMF (6 mL) se agregó Cs_2CO_3 (1,07 g, 3,27 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 24 horas. Luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó en MeOH y se filtró. El filtrado se purificó por medio de la HPLC a fin de obtener el compuesto del título. **C-15:** ESI-MS m/z : 541,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (R_t = 0,93 min, LC-método 7), ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm = 8,20 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,71–4,59 (m, 6H), 4,33 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,75 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H).

[366] Ejemplo 16: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2,2-difluoro-N-metilpropanamida (Compuesto C-16)



[367] Etapa 1: 2,2-Difluoro-3-hidroxi-N-metilpropanamida

[368] A una solución de etil 2,2-difluoro-3-hidroxipropanoato (0,2 g, 0,65 mmol) en MeOH (1,0 mL) en un tubo sellado con tapa a rosca se agregó 40 % metilamina en metanol (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto (0,12 g, rendimiento: 40 %). ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm = 6,49 (bs, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 2H), 2,93 (s, 3H).

[369] Etapa 2: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2,2-difluoro-N-metilpropanamida

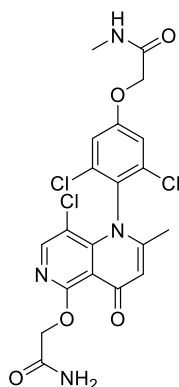
[370] A una solución de 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 0,35 g, 0,88 mmol) y 2,2-difluoro-3-hidroxi-N-metilpropanamida (0,11 g, 0,79 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se agregaron K_2CO_3 (0,3 g, 2,19 mmol) y DMAP (0,03 g, 0,26 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC usando 24 g de cartucho de columna Silicycle y 40–

70 % EtOAc en hexano a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido blanquecino (0,2 g, rendimiento: 37 %). ESI-MS m/z : 493,8 $[M+H]^+$ (R_t = 1,08 min, LC-método 6).

[371] Etapa 3: 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2,2-difluoro-N-metilpropanamida

[372] A una solución de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)-2,2-difluoro-N-metilpropanamida (0,06 g, 0,12 mmol) en DMF (3 mL) en un vial de microondas se agregaron K_2CO_3 (0,04 g, 0,30 mmol) y etilenglicol (0,01 g, 0,18 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C en un reactor de microondas Anton Parr durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó dos veces por MPLC usando 24 g de cartucho Redisep y 5-10 % de metanol en diclorometano a fin de obtener el producto del título como un sólido blanquecino (0,008 g, rendimiento: 15 %). **C-16:** ESI-MS m/z : 536,05 $[M+H]^+$ (R_t = 0,83 min, LC-método-3). ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm = 8,22 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,87-4,81 (m, 2H), 4,18 (t, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

[373] Ejemplo 17: 2-(4-(5-(2-Amino-2-oxoetoxi)-8-cloro-2-metil-4-oxo-1,6-naftiridin-1(4H)-il)-3,5-diclorofenoxi)-N-metilacetamida (Compuesto C-17)



[374] Etapa 1: 2-((1-(4-Bromo-2,6-diclorofenil)-8-cloro-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetamida

[375] A una solución de 1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-5,8-dicloro-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F2**, 5,0 g, 11,06 mmol), K_2CO_3 (4,57 g, 33,18 mmol) en acetonitrilo (50 mL) en un tubo sellado con tapa a rosca se agregaron 2-hidroxiacetamida (0,83 g, 11,06 mmol) y DMAP (0,67 g, 5,53 mmol). Los contenidos del tubo sellado se agitaron a 75° C 24 h. La mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con CH_3CN . La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de la MPLC usando columna Redisep de 40 g y 20-100 % EtOAc en hexano a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido blanquecino (4,5 g, rendimiento: 83 %). ESI-MS m/z : 489,85 $[M+H]^+$ (R_t = 1,48 min, LC-método 6).

[376] Etapa 2: ácido (4-(5-(2-Amino-2-oxoetoxi)-8-cloro-2-metil-4-oxo-1,6-naftiridin-1(4H)-il)-3,5-diclorofenil)borónico

[377] A una solución desgasificada (con argón) de 2-((1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-8-cloro-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetamida (4,0 g, 8,14 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,09 g, 12,21 mmol) y acetato de potasio (1,19 g, 12,21 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) en un tubo sellado con tapa a rosca se agregó PdCl₂dppf.DCM (0,66 g, 0,81 mmol). Los contenidos del tubo sellado se agitaron a 90°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se enjuagó con 1,4-dioxano. El filtrado se evaporó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto en forma de un sólido de color marrón claro (4,2 g, bruto). Por lo tanto, el producto bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS *m/z*: 456,0 [M+H]⁺ (Rt = 1,38 min, LC-método 1).

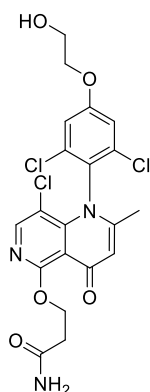
[378] Etapa 3: 2-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetamida

[379] A una solución de ácido 4-(5-(2-amino-2-oxoetoxi)-8-cloro-2-metil-4-oxo-1,6-naftiridin-1(4H)-il)-3,5-diclorofenil)borónico (2,5 g, 5,48 mmol) en MeOH: agua (20 mL, 1:1) se agregaron Montmorilita K-10 (2,25 g, 8,22 mmol) y 30 % peróxido de hidrógeno (100 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se apagó con exceso de agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna Combi-Flash usando 24 g de Cartucho Silicycle y 20-100 etil acetato en hexano a fin de obtener el producto del título como un sólido blanquecino (1,3 g, rendimiento: 55 %). ESI-MS *m/z*: 429,9 [M+H]⁺ (Rt = 1,41 min, LC-método 1).

[380] Etapa 4: 2-(4-(5-(2-Amino-2-oxoetoxi)-8-cloro-2-metil-4-oxo-1,6-naftiridin-1(4H)-il)-3,5-diclorofenoxi)-N-metilacetamida

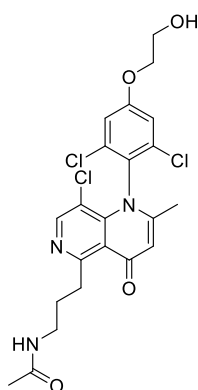
[381] A una solución de 2-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)acetamida (0,1 g, 0,23 mmol) en DMF (4 mL) se agregaron carbonato de potasio (0,96 g, 0,7 mmol) y 2-bromo-N-metilacetamida (0,05 g, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna Combi-Flash usando columna Redisep de 12 g y 70-100 % EtOAc en hexano a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido blanquecino (0,035 g, rendimiento: 38 %). **C-17:** ESI-MS *m/z*: 499,0 [M+H]⁺ (Rt = 1,37 min, LC-método-1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 8,27 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,68 (d, J=4,8 Hz, 3H), 1,94 (s, 3H).

[382] **Ejemplo 18:** 3-((8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)propenamida (**Compuesto C-18**)



[383] A una solución de 250 mg (0,565 mmol) de 3-((8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-hidroxifenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)oxi)propenamida [preparada de una forma análoga a la etapa-1 a etapa-3 del Ejemplo 17 usando 3-hidroxiopropanamida en lugar de 2-hidroxiacetamida] en DMF (5 mL) se agregaron carbonato de plata (0,46 g, 1,69 mmol) y 2-bromoetanol (0,14 g, 1,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con lavado de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la cromatografía de columna Combi-Flash usando columna Redisep de 12 g y 20-100 % EtOAc en hexano y posterior HPLC preparativa (columna: GEMINI 250 mm x 21,2 mm, 5,0 µm); fase móvil 0,02 % NH₄OH en agua y acetonitrilo, elución gradiente) a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido blanquecino (0,022 g, rendimiento: 8 %). **C-18:** ESI-MS *m/z*: 487,35 [M+1]⁺ (R_t = 1,38 min, LC-método-1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 8,23 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,52 (t, J=6,0 Hz, 2H), 4,14 (t, J= 3,9 Hz, 2H), 3,74 (t, J=4,8 Hz, 2H), 2,58 (t, J=6,0 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H).

[384] Ejemplo 19: N-(3-(8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)propil)acetamida (Compuesto C-19)



[385] Etapa 1: ter-Butil (3-(8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)propil)carbamato

[386] A un vial sellado cargado con ter-butil alil carbamato (241 mg, 1,53 mmol) en 3 mL de THF bajo N₂ se agregó (1s,5s)-9-borabicyclo[3,3,1]nonano (0,5 M en THF) (3,32 mL, 1,66 mmol) por

goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A un matraz cargado con 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 500 mg, 1,28 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (147 mg, 128 μmol) y fosfato de potasio (solución 2,0 M) (1,28 mL, 2,55 mmol) en DMF (10,0 mL) bajo N₂ se agregó la solución anterior por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo N₂ durante 2 horas. A continuación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la columna instantánea con EtOAc/Heptano 0–100 % a fin de proporcionar el compuesto del título. ESI-MS *m/z*: 514,3 [M+H]⁺ (Rt = 1,20 min, LC-método 7).

[387] Etapla 2: 5-(3-Aminopropil)-8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona, clorhidrato

[388] A una solución de ter-butil (3-(8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)propil)carbamato (582 mg, 1,13 mmol) en dioxano (3 mL) se agregó HCl (4M en dioxano) (2,83 mL, 11,3 mmol). La mezcla se agitó a 23°C durante 2 horas. Se concentró bajo presión reducida, y el residuo se secó bajo alto vacío a fin de proporcionar compuesto del título. ESI-MS *m/z*: 414,2 [M+H]⁺ (Rt = 0,77 min, LC-método 7).

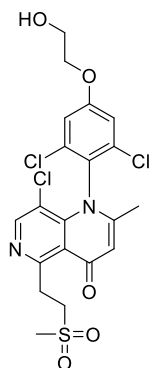
[389] Etapla 3: N-(3-(8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)propil)acetamida

[390] A una solución de 5-(3-aminopropil)-8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona, clorhidrato (490 mg, 1,00 mmol), y ácido acético (302 mg, 5,02 mmol) en DMF (10 mL) se agregaron TEA (712 mg, 7,03 mmol) y HATU (497 mg, 1,31 mmol). La mezcla se agitó a 23°C durante 1 hora. Se diluyó en MeOH y se filtró. El filtrado se purificó por medio de la HPLC a fin de obtener el compuesto del título. ESI-MS *m/z*: 456,2 [M+H]⁺ (Rt = 0,91 min, LC-método 7).

[391] Etapla 4: N-(3-(8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)propil)acetamida

[392] A una solución de N-(3-(8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-il)propil)acetamida (200 mg, 0,44 mmol) y etano-1,2-diol (81,5 mg, 1,31 mmol) en DMF (6 mL) se agregó Cs₂CO₃ (428 mg, 1,31 mmol). La mezcla se agitó a 23°C durante 16 horas. Se diluyó en MeOH y se filtró. El filtrado se purificó por medio de la HPLC a fin de obtener el compuesto del título. **C-19:** ESI-MS *m/z*: 498,1 [M+H]⁺ (Rt = 0,79 min, LC-método 7), ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm = 8,49 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 2H), 3,57 – 3,44 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,97 – 1,90 (m, 2H), 2H superposición con solvente.

[393] Ejemplo 20: 8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-5-(2-(metilsulfonyl)etil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (Compuesto C-20)



[394] Etapa 1: 8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-5-vinil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

[395] A una solución agitada de 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 0,4 g, 1,02 mmol) en THF (10 mL) se agregó tributil(vinil)estano (0,39 g, 1,22 mmol) y luego se purgó con gas N₂. A esta solución se agregaron tri-2-furilfosfina (0,02 g, 0,1 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,09 g, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y el solvente se eliminó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC (Combi-Flash, columna de 24 g, elución gradiente, 0–40 % EtOAc en hexano) a fin de obtener el producto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,21 g, rendimiento: 54 %). ESI-MS *m/z*: 384,40 [M+3H]⁺ (R_t = 1,54 min, LC-método 1).

[396] Etapa 2: 8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-5-vinil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

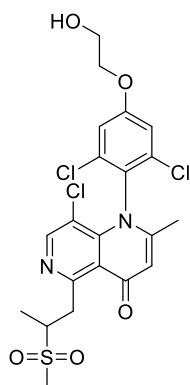
[397] A una solución de 8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-5-vinil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (0,2 g, 0,521 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron etilenglicol (0,04 g, 0,63 mmol) y K₂CO₃ (0,22 g, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y el solvente se eliminó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC (columna Combi-Flash, 12 g, elución gradiente, 0–10 % MeOH en diclorometano) a fin de obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,1 g, rendimiento: 48 %). ESI-MS *m/z*: 424,90 [M+1H]⁺ (R_t = 1,45 min, LC-método 6).

[398] Etapa 3: 8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-5-(2-(metilsulfonyl)etil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

[399] A una solución de 8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-5-vinil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (0,08 g, 0,19 mmol) en etanol (3 mL) se agregaron metano sulfinato de sodio (0,19 g, 1,89 mmol) y ácido acético (0,01 g, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C

durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparativa (Columna: X SELECT, 250 mm x 19 mm, 5,0 μ m), fase móvil 0,02 % NH_4OH en agua, y acetonitrilo; elución gradiente) a fin de obtener el producto del título como un sólido blanquecino (0,04 g, rendimiento: 56 %). **C-20**: ESI-MS m/z : 504,95 $[\text{M}+1\text{H}]^+$ (R_t = 1,38 min, LC-método-6). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm = 8,59 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,99 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,17 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,86–3,82 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,56–3,51 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

[400] Ejemplo 21: 8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxiethoxi)fenil)-2-metil-5-(2-(metil sulfonil)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (Compuesto C-21)



[401] Etapa 1: 5-Alil-8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

[402] A una solución agitada de 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 0,05 g, 1,28 mmol) en THF (5 mL) se agregó tributil(alil)estano (0,51 g, 1,53 mmol) y luego se purgó con gas N_2 . A esta solución se agregaron tri-2-furilfosfina (0,03 g, 0,13 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,12 g, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y el solvente se eliminó bajo presión reducida a fin de obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC (Combi-Flash, columna de 12 g, elución gradiente, 20–100 % EtOAc en hexano) a fin de obtener el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,27 g, rendimiento: 53,25 %). ESI-MS m/z : 397,0 $[\text{M}+1\text{H}]^+$ (R_t = 1,77 min, LC-método 5).

[403] Etapa 2: 5-Alil-8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxiethoxi)fenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

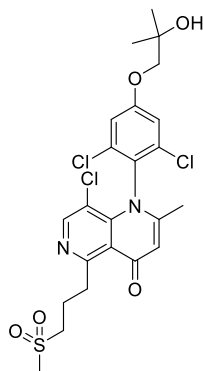
[404] A una solución de 5-alil-8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (0,25 g, 0,63 mmol) en DMF (3 mL) se agregaron etilenglicol (0,05 g, 0,75 mmol) y K_2CO_3 (0,26 g, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua fría, se secaron sobre Na_2SO_4 , y el solvente se eliminó bajo presión reducida a fin de obtener producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la MPLC (Combi-Flash, columna de 12 g, elución gradiente, 0–10 % MeOH en diclorometano) a fin de obtener el producto deseado en forma de

un sólido blanquecino (0,24 g, rendimiento: 87 %). ESI-MS m/z : 441,2 $[M+3H]^+$ (R_t = 0,48 min, LC-método 4).

[405] Etapla 3: 8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-5-(2-(metilsulfonyl)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

[406] A una solución de 5-alil-8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (0,23 g, 0,52 mmol) en etanol (8 mL) se agregaron metano sulfinato de sodio (0,53 g, 5,23 mmol) y ácido acético (0,03 g, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a fin de obtener producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de la HPLC preparativa (Columna: Waters xbridge C18, 20 mm x 150 mm, 5,0 μ m); fase móvil 0,02 % NH_4OH en agua y acetonitrilo; elución gradiente) a fin de obtener la mezcla de enantiómeros como un sólido blanquecino (0,1 g, rendimiento: 45 %). Los enantiómeros se separaron por HPLC preparativa quiral [Columna: LUX AMILOSE-2, 250 mm X 21,2 mm, 5,0 μ m, hexano, y 0,1 % ácido fórmico en EtOH: MeOH (1:1); elución isocrática] a fin de obtener el enantiómero de rápida elución en forma de un sólido blanquecino (0,03 g, rendimiento: 22 % sobre la base de enantiómero único). **C-21**: ESI-MS m/z : 519,1 $[M+H]^+$ (R_t = 0,44 min, LC-método-4). ^1H RMN (300 MHz, METANOL- d_4) δ ppm = 8,54 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,31–4,25 (m, 1H), 4,19 (t, $J=4,5$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,86–3,82 (m, 1H), 3,56–3,48 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,34(d, $J=7,2$ Hz, 3H).

[407] **Ejemplo 22:** 8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-5-(3-(metilsulfonyl)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (Compuesto C-22)



[408] Etapla 1: 8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-5-(3-(metiltio)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

[409] A un vial sellado cargado con alil(metil)sulfano (0,202 mL, 1,837 mmol) en 3 mL de THF bajo N_2 se agregó 9-BBN (0,5M en THF) (3,98 mL, 1,990 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A un matraz cargado con 5,8-dicloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (intermediario **F1**, 600 mg, 1,530 mmol), K_3PO_4 (2,0 M) (1,530 mL, 3,06 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (177 mg, 0,153 mmol) en DMF (15 mL) bajo N_2 se agregó la solución anterior por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo N_2 durante 2 horas. Luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con

agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a fin de proporcionar compuesto del título bruto. Este se usó en la siguiente etapa, sin purificación. ESI-MS *m/z*: 445,0 [M+H]⁺ (Rt = 1,17 min, LC-método 7).

[410] Etapa 2: 8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-5-(3-(metilsulfonil)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

[411] A una solución de Oxona (1881 mg, 3,06 mmol) en H₂O (50 mL) y MeOH (25 mL) se agregó 8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-5-(3-(metiltio)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (682 mg, 1,53 mmol) en MeOH (25 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 23°C durante 4 horas. Luego se concentró bajo presión reducida a alrededor de 50 mL y se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por columna instantánea 0-100 % EtOAc/heptano a fin de proporcionar el compuesto del título. ESI-MS *m/z*: 476,9 [M+H]⁺ (Rt = 0,94 min, LC-método 7).

[412] Etapa 3: 8-Cloro-1-(2,6-dicloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-2-metil-5-(3-(metilsulfonil)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

[413] A una solución de 2-metilpropano-1,2-diol (113 mg, 1,256 mmol) y 8-cloro-1-(2,6-dicloro-4-fluorofenil)-2-metil-5-(3-(metilsulfonil)propil)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (200 mg, 0,419 mmol) en DMF (4 mL) se agregó Cs₂CO₃ (409 mg, 1,256 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. Luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se purificó por medio de la HPLC a fin de proporcionar el compuesto del título. **C-22:** ESI-MS *m/z*: 547,3 [M+H]⁺ (Rt = 0,91 min, LC-método 7), ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm = 8,54 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,65 – 3,58 (m, 2H), 3,32 – 3,24 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,35 – 2,22 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

[414] Ejemplo 23: Ensayo de actividad de GIRK1/4.

[415] La actividad de GIRK1/4 de un compuesto de acuerdo con la presente invención se evaluó mediante el siguiente método *in vitro*.

[416] Tampones:

- a. Tampón externo: 10 mM NaCl, 50 mM Na Gluconato, 80 mM K Gluconato, 1,8 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 10 mM Glucosa, pH 7,4; osmolaridad: 300-310 Osm/L.
- b. Tampón interno: 30 mM KCl, 100 mM K Gluconato, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 1 mM EGTA, 10 mM NaCl, pH 7,2; osmolaridad: 284-292 Osm/L.

[417] Compuestos:

- c. Se preparan series de dilución de compuesto de siete veces (10 mM a 20 μM) en 100 % DMSO, en placas de polipropileno de 384 pocillos.
- d. Se usó propafenona (Sigma Aldrich, catálogo número P4670) como un control positivo, y DMSO, para el control neutro.

- e. Se resuspende 1 μ L de compuestos en DMSO en 66,7 μ L de tampón externo en una placa de polipropileno de 384 pocillos, y se carga en la sección de Placa 1 del instrumento Molecular Devices Quattro®.

[418] Configuración de Quattro:

- f. Se carga la placa Population Patch Plate de 384 pocillos (Molecular Devices # 9000–0902) en el instrumento Quattro.
- g. Se llena Quattro F–soak con 20 % DMSO y 50 % EtOH.
- h. Se llena con el tampón Quattro el tampón externo.
- i. Se conecta el matraz de tampón interno a un tubo de tampón interno Quattro.
- j. Se conecta una botella de PBS (salina tamponada con fosfato, menos Ca^{++} y Mg^{++} , pH 7,4) a un lavado de cabeza F y cabeza E en Quattro.

[419] Antibiótico:

- k. Se resuspenden 5,1–5,8 mg de anfotericina B (Sigma Aldrich, catálogo número A2411) en 175 μ L de DMSO.
- l. Se agrega la solución resultante a 50 mL de tampón interno y se une un puerto de entubado de antibiótico en Quattro

[420] Células:

- m. Se usan células estables G1R1/4 HEK293 (obtenidas de ChanTest, 14656 Neo Parkway, Cleveland, Ohio 44128) cultivadas con una confluencia de ~ 80 % en el siguiente medio de cultivo celular: DMEM que contiene 10 % (v/v) de suero fetal bovino, penicilina/estreptomicina (en una concentración “1X” de una carga de 100 X), 0,5 mg/mL de G418 y 0,1 mg/mL de Zeocina.
- n. Se separan las células usando Detachin (Genlantis, 11011 Torreyana, San Diego, CA 92121), se lavan con PBS (menos Ca^{++} y Mg^{++}) y se resuspenden en tampón externo (5 mL de volumen final a $2,0 - 2,1 \times 10^6$ células/mL).
- o. Se cargan las células a Quattro.

[421] Protocolo de ensayo:

Quattro se controló usando el soporte lógico IonWorks v2 a fin de realizar las siguientes etapas:

- p. Se agregan 3,5 μ L de células más 3,5 μ L de tampón externo a los pocillos de Quattro Patch Plate®.
- q. Se hacen circular anfotericina B y tampón interno en las células.
- r. Se aplica el siguiente protocolo de voltaje: Pulso 1: 15 mV durante 300 milisegundos (ms), seguido de Pulso 2: –120 mV durante 400 ms, luego Pulso 3: –15 mV durante 400 ms, y finalmente Pulso 4: –120 mV a 40 mV durante 500 ms (esto es una rampa de voltaje).

s. Magnitud medida de la corriente de potasio de entrada en un punto de tiempo entre 1200 y 1220 ms desde el inicio del Pulso 1 (es decir, durante la fase de rampa de voltaje).

t. Se agregan 3,5 μL de compuestos diluidos (o DMSO) a los pocillos, y se repiten las etapas c–d (las concentraciones finales del compuesto son de 50 μM a 0,1 μM , y cada concentración se prueba por cuadruplicado, es decir, en 4 pocillos separados).

u. La diferencia entre la magnitud de corriente pre– frente a post–compuesto dio una medida de inhibición de GIRK1/4.

[422] Análisis de datos:

[423] Los valores IC_{50} se calcularon mediante el trazado del porcentaje de inhibición de corriente (normalizado al control de solo DMSO) como una función de la concentración de compuesto usando soporte lógico de análisis de datos estándar.

[424] Usando el ensayo de prueba que se describe anteriormente, los compuestos de la invención exhiben actividad inhibitoria de acuerdo con la Tabla 5, proporcionada a continuación.

[425] Ejemplo 24: Propiedades farmacocinéticas.

[426] Las propiedades farmacocinéticas de los compuestos en ratas se evaluaron mediante los siguientes estudios *in vivo*, como se describe a continuación.

[427] Animales.

<i>Especie, Cepa, Género</i>	Rata, Spargue Dawley / CD, macho
<i>Edad / Peso corporal</i>	8–10 semanas / 240–320 gramos
<i>Modelo animal</i>	Vena yugular doble cánula
<i>Nro. de animales</i>	3 ratas/dosis/ vía para estudio discreto (sin cruce). En el caso de estudio cruzado, $n = 3$, tanto para los brazos IV como PO.
<i>Alojamiento</i>	Los animales se alojaron a razón de tres por jaula antes de la cirugía en jaulas de polipropileno (piso de 864 cm cuadrados, 18 cm de altura), que contenían material de lecho de raquis de maíz irradiado junto con recortes de papel. Durante la duración del estudio, la temperatura se mantuvo entre $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$, y la humedad relativa, entre 30 % y 70 %. Se mantuvo un ciclo de luz de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad en todas las salas, usando cronómetros automatizados.
<i>Alimentación / Agua</i>	Los animales tuvieron libre acceso a alimentos y agua durante todo el experimento.

[428] Modelo animal.

[429] Por lo menos cuatro días antes de la primera administración del fármaco, las ratas (250–350 g) fueron anestesiadas y, en condiciones asépticas, se implantaron quirúrgicamente catéteres en las venas yugulares izquierda y derecha (una para extracción de sangre, y otra, para inyección intravenosa). Los catéteres se exteriorizaron y fijaron en el cuello. Para el tratamiento analgésico, los animales recibieron analgésicos antes de la cirugía y posteriormente dos veces en los momentos apropiados después de la cirugía. Los animales con movimiento libre equipados con catéteres se mantuvieron individualmente en jaulas de Macrolon, con libre acceso a alimentos y agua durante todo el experimento. Después de una fase de recuperación de por lo menos 4 días, se administró un solo compuesto de prueba por vía intravenosa u oral, en función de los pesos corporales individuales.

[430] *Condiciones experimentales.*

[431] Peso corporal.

[432] Las ratas se pesaron antes de la administración de la dosis, y el peso se registró en un archivo de datos sin procesar.

[433] Formulación.

[434] Administración intravenosa.

[435] Los artículos de prueba se administraron como solución en NMP:PEG 200 (10:90 v/v). Los artículos de prueba en los que no se puede obtener una solución se rechazaron y no se usaron en dosificación discreta o en casete.

[436] Administración oral.

[437] El artículo de prueba se administró como suspensión en MC:Tween 80:agua (0,5:0,1:99,4 p/v/v).

[438] Régimen de dosificación.

[439] Administración intravenosa.

[440] El artículo de prueba se administró como solución y como inyección en bolo, o como una infusión I. V. corta (30 segundos) a través del catéter de la vena yugular izquierda, a ratas conscientes. El volumen de la dosis fue de 0,5 mL/kg de peso corporal. Se anotaron la hora exacta de inicio y finalización de la dosificación y el volumen exacto de la dosis. Se utilizó una jeringa de plástico y/o una línea de infusión de plástico.

[441] Administración oral.

[442] El artículo de prueba se administró como una solución o suspensión en el esófago a través de un tubo de sonda a ratas conscientes. El volumen de la dosis fue de 5 mL/kg de peso corporal. Se anotaron la hora exacta de inicio de la dosificación y el volumen exacto de la dosis.

Agrupamiento, vía de administración y dosis objetivo.

Diseño del estudio	Grupo	Nro. de animales	Identificación de animales	Vía de administración	Dosis (mg/kg)
Discreto (no cruzado)	I	3	1–3	Intravenosa	0,3–1
	II	3	4–6	Oral	3
Cruzado	I	3	1–3	Intravenosa y Oral	0,3–1 (IV) 3 (PO)

Dosis para estudio discreto y de casete.

Especie	Uso para estudio discreto	Uso para estudio de casete	Vía de administración	Dosis IV por compuesto (mg/kg)	Dosis PO por compuesto (mg/kg)
Rata	Sí	Sí	IV	0,3	NA
Rata	Sí	No	IV	1	NA
Rata	Sí	Sí	PO	NA	3
Rata	Sí	Sí	IV/PO	0,3	3
Rata	Sí	No	IV/PO	1	3

[443] Signos clínicos.

[444] Se controló a los animales antes y después de la administración de la dosis, y se registraron todos los signos clínicos observados.

[445] Recolección de muestras.

[446] Se recolectaron muestras de sangre (20 µL) del catéter de la vena yugular derecha de los animales canulados (si el catéter JV deja de ser permeable durante el experimento PK (es decir, después de la dosificación), excepcionalmente se puede recolectar sangre mediante punción en la vena de la cola, pero debe especificarse claramente en las observaciones en vida y el informe del estudio de datos) en tubos que contenían 10 % de sangre de EDTA K2 al 2 % P/V (2,0 mg/mL) en los diferentes intervalos de tiempo. Se recolectó sangre después de la dosificación IV a las 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7 y 24 h después de la dosis. Se recogió sangre después de la dosificación PO: 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 7 y 24 h después de la dosis.

[447] Es importante el registro de las horas exactas de dosificación y muestreo. Los puntos de tiempo se pueden cambiar cuando sea necesario con la debida justificación. Después del último tiempo de muestreo, las ratas fueron sacrificadas mediante CO₂.

[448] Las muestras de sangre se colocaron inmediatamente en hielo, se congelaron a –20°C o menos y se almacenaron hasta su análisis. Los tubos se mantuvieron en una bolsa de plástico/rejilla de

almacenamiento previamente etiquetada con el nombre del compuesto, el número de muestra, el número de estudio, la vía de administración, los puntos de tiempo y la fecha.

[449] Bioanálisis.

[450] Bioanálisis de la formulación.

[451] Se tomaron muestras de una alícuota de cada formulación de dosificación, se diluyeron apropiadamente, y se analizó la concentración del fármaco. La concentración observada se escaló por el factor de dilución para determinar la concentración final.

[452] Bioanálisis de muestras de sangre.

[453] Las concentraciones de compuestos en sangre total se cuantificaron mediante un ensayo de cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC–MS/MS). Se precipitaron 20 µL de cada muestra de sangre con 100 µL de acetonitrilo que contenía patrones internos genéricos (carbamazepina / telmisartán / verapamilo; c = 50 ng/mL). Las muestras se sometieron a torbellino completamente y luego se centrifugaron (5 min, 4°C). El sobrenadante (80 µL) se transfirió a una placa limpia de 96 pocillos y se mezcló con 80 µL de agua.

[454] Las muestras se inyectaron (1 a 20 µL) en columnas analíticas adecuadas, utilizando diversos métodos isocráticos y caudales. Las fases móviles típicamente consistieron en ácido fórmico al 0,1 % en agua (solvente A) y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo (solvente B) con modificadores adicionales, si es necesario. Los compuestos y los estándares internos se eluyeron en diversos tiempos de retención. Los sistemas de HPLC se interconectaron con espectrómetros de masas. Los análisis de MS/MS se llevaron a cabo usando ionización por electropulverización (ESI, por sus siglas en inglés), típicamente en el modo de ionización positiva. Los compuestos y los estándares internos se monitorearon usando monitoreo de reacción múltiple (MRM).

[455] Las curvas estándares empleadas para la cuantificación de muestras abarcaron varias unidades logarítmicas. Se determinó el límite inferior de cuantificación (LLOQ) en sangre, y se utilizó como punto de corte para la sensibilidad analítica. Se agregaron cantidades conocidas de los compuestos a la sangre para crear muestras de control de calidad con seis concentraciones conocidas en singuletes. La precisión de la determinación de la concentración de la muestra de sangre *in vivo* se consideró aceptable cuando las precisiones intraensayo obtenidas para las muestras de control de calidad estuvieron entre el 70 % y el 130 % de las concentraciones esperadas. Posteriormente, a partir de los datos de concentración y tiempo, se calcularon los parámetros farmacocinéticos mediante análisis de regresión no compartimental utilizando un programa de ajuste interno.

[456] Análisis farmacocinético.

[457] A partir de los datos de concentración y tiempo, los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante análisis de regresión no compartimental utilizando un programa de ajuste interno.

$AUC_{\text{última}}$ (nM*h) $AUC_{\text{última}}$ se refiere al área bajo la curva de concentración frente al tiempo desde $t=0$ hasta $t_{\text{última}}$. Estos datos se calcularon desde $t=0$ hasta $T_{\text{última}}$ usando la regla

trapezoidal lineal, la regla trapezoidal logarítmica lineal (cuando la caída entre los puntos de tiempo es monoexponencial) o una combinación de ambas. Por lo tanto, la elección del método quedaba a criterio del analista de PK (p. ej., MAP PTM).

CL (mL/min/kg)

El aclaramiento, CL, se calculó como Dosis/AUCinf luego de la dosificación IV.

F (%)

La biodisponibilidad extravascular, F, fue preferentemente calculada como la relación normalizada de dosis de AUCinf extravascular a AUCinf intravenosa. A modo de ejemplo, para una sustancia dosificada por vía oral:

$$F = [\text{AUCinfPO} / \text{dosis PO}] / [\text{IV AUCinfIV} / \text{dosis IV}] \times 100 \%$$

Para estudios con diseño cruzado, F se calculó para cada animal.

Para estudios con muestreo en serie pero sin diseño cruzado, se utilizó la media de AUCinf intravenosa para calcular la biodisponibilidad para cada animal dosificado por la vía extravascular.

Si AUCinf no está disponible (ya sea porque λ_z no está definido o porque la extrapolación de AUC al infinito superó el 25 % de AUCinf), entonces AUCinf se sustituyó por AUC_{última} en el cálculo.

Tabla 5. Actividad inhibitoria y propiedades farmacocinéticas en ratas.

Ejemplo	GIRK1/4 IC₅₀ (μM)	Rata Cl (mL/min/kg)	Rata AUC_{0-24h} 3 mg/kg (nMh)	Rata F (%)
1	0,09	20,2	3270	71
2	0,22	23,0	1288	29
3	0,22	5,7	7738	47
4	0,16	5,5	3674	22
5	0,06	14,6	2336	33
6	0,13	21,6	3570	82
7	0,07	13,6	4410	61
8	0,07	n/a	n/a	n/a
9	0,08	24,2	1460	40
10	0,33	n/a	n/a	n/a
11	0,16	n/a	n/a	n/a
12	0,20	n/a	n/a	n/a
13	0,06	18,4	2410	55
14	0,17	n/a	n/a	n/a
15	0,32	32,8	1290	46
16	0,03	n/a	n/a	n/a

17	0,25	31,7	2310	73
18	0,03	38,9	1702	65
19	0,05	27,9	1290	46
20	0,05	19,8	2407	44
21	0,17	10,4	3200	34
22	0,19	23,6	1360	37

[458] Un estudio farmacocinético del compuesto del Ejemplo 1 en perros Beagle machos que recibieron una dosificación de 0,3 mg/kg IV como una solución, y 1 mg/kg PO, como una suspensión, produjo los siguientes parámetros farmacocinéticos:

Aclaramiento (Cl): 5,5 mL/min/kg;

AUC_{0-24h}: 5270 nMh; y

Biodisponibilidad oral (F): 87 %.

[459] El aclaramiento bajo a moderado y la buena biodisponibilidad oral observados en ratas y perros para los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, especialmente para el compuesto del Ejemplo 1, están en línea con un régimen de administración oral en humanos.

Equivalentes.

[460] Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, usando no más que experimentación de rutina, numerosos equivalentes de las formas de realización específicas descritas específicamente en este documento. Dichos equivalentes están destinados a estar incluidos en el alcance de las siguientes reivindicaciones.