COMPUESTOS DE HETEROARILO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/333,875, presentada el 22 de abril de 2022, que se incorpora en su totalidad mediante referencia.

ANTECEDENTES

El dolor es un mecanismo protector que permite a los animales sanos evitar daños en los tejidos y evitar más daños en los tejidos lesionados. Sin embargo, hay muchas afecciones en las que el dolor persiste más allá de su utilidad o en las que los pacientes se beneficiarían de la inhibición del dolor. El dolor neuropático es una forma de dolor crónico causado por una lesión en los nervios sensoriales (Dieleman, J.P., y otros, Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137(3): pág. 681-8). El dolor neuropático se puede dividir en dos categorías, el dolor causado por el daño metabólico generalizado al nervio y el dolor causado por una lesión nerviosa discontinua. Las neuropatías metabólicas incluyen neuropatía posherpética, neuropatía diabética y neuropatía inducida por fármacos. Las indicaciones de lesión nerviosa discontinua incluyen dolor después de la amputación, dolor de lesión nerviosa posquirúrgica y lesiones por compresión nerviosa como dolor de espalda neuropático.

Los canales de sodio regulados por voltaje (Na_V) participan en la señalización del dolor. Los Na_V son mediadores biológicos de la señalización eléctrica, ya que median en el rápido incremento del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (por ejemplo, neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos). La evidencia de la función de estos canales en la fisiología normal, los estados patológicos derivados de las mutaciones en los genes del canal de sodio, el trabajo preclínico en modelos animales y la farmacología clínica de agentes moduladores del canal de sodio conocidos todos apuntan a la función central de los Na_V en la sensación de dolor (Rush, A.M. y T.R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $Na_V1.8$ Sodium Channels. Mol. Interv., 2007. 7(4): pág. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin. Investig. Drugs 17 (12), pág. 1849-64 (2008); Krafte, D. S. y Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr. Opin. Pharmacol. 8 (1), pág. 50-56 (2008)). Los Na_V median el rápido incremento del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (por ejemplo, neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos), y por lo tanto están involucrados en el inicio de la señalización en esas células (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, tercera ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Debido al papel que desempeñan los Na_V en la iniciación y propagación de las señales neuronales, los antagonistas que reducen las corrientes Na_V pueden prevenir o reducir la señalización neuronal y los canales Na_V se han considerado posibles objetivos para reducir el dolor en condiciones en las que se observa hiperexcitabilidad (Chahine, M.,

Chatelier, A., Babich, O., y Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 7 (2), pág. 144-58 (2008)). Se han identificado varios analgésicos clínicamente útiles como inhibidores de los canales Na_V. También se ha sugerido que los fármacos anestésicos locales, como la lidocaína, bloquean el dolor al inhibir los canales Na_V y otros compuestos, como la carbamazepina, lamotrigina y los antidepresivos tricíclicos, que han demostrado ser efectivos para reducir el dolor, actúan por inhibición de los canales de sodio (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur. J. Pain 6 Suppl. A, pág. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., y Wang, S. Y., Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J. Membr. Biol. 222 (2), pág. 79-90 (2008)).

Los Na_V forman una subfamilia de la superfamilia del canal iónico regulado por voltaje y comprende 9 isoformas, designadas $Na_V1.1$ – $Na_V1.9$. Las localizaciones de tejido de las nueve isoformas varían. El $Na_V1.4$ es el canal de sodio primario del músculo esquelético, y $Na_V1.5$ es el canal de sodio primario de los miocitos cardíacos. Los Na_V 1.7, 1.8 y 1.9 se localizan principalmente en el sistema nervioso periférico, mientras que los Na_V 1.1, 1.2, 1.3 y 1.6 son canales neuronales que se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Los comportamientos funcionales de las nueve isoformas son similares pero distintos en las especificidades de su comportamiento cinético y dependiente de voltaje (Catterall, W. A., Goldin, A. L., y Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol. Rev. 57 (4), pág. 397 (2005)).

Tras su descubrimiento, los canales de $Na_V1.8$ se identificaron como objetivos probables para la analgesia (Akopian, A.N., L. Sivilotti, y J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature, 1996. 379(6562): pág. 257-62). Desde entonces, se ha demostrado que $Na_V1.8$ es un portador de la corriente de sodio que mantiene el potencial de acción disparando en las pequeñas neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) (Blair, N.T. y B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J. Neurosci., 2002. 22(23): pág. 10277-90). $Na_V1.8$ está implicado en el disparo espontáneo en neuronas dañadas, como las que impulsan el dolor neuropático (Roza, C., y otros, The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $Na_V1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J. Physiol., 2003. 550(Pt 3): pág. 921-6; Jarvis, M.F., y otros, A-803467, a potent and selective $Na_V1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 2007. 104(20): pág. 8520-5; Joshi, S.K., y otros, Involvement of the TTX-resistant sodium channel $Na_V1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. Pain, 2006. 123(1-2): pág. 75-82; Lai, J., y otros, Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $Na_V1.8$. Pain, 2002. 95(1-2): pág. 143-52; Dong, X.W., y otros, Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $Na_V1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. Neuroscience, 2007. 146(2): pág.

812-21; Huang, H.L., y otros, Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. Mol. Pain, 2008. 4: pág. 33; Black, J.A., y otros, Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. Ann. Neurol., 2008. 64(6): pág. 644-53; Coward, K., y otros, Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. Pain, 2000. 85(1-2): pág. 41-50; Yiangou, Y., y otros, SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. FEBS Lett., 2000. 467(2-3): pág. 249-52; Ruangsri, S., y otros, Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ($Na_V1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. J. Biol. Chem. 286(46): pág. 39836-47). Las pequeñas neuronas DRG donde se expresa $Na_V1.8$ incluyen los nociceptores involucrados en la señalización del dolor. El $Na_V1.8$ media los potenciales de acción de gran amplitud en las neuronas pequeñas de los ganglios de la raíz dorsal (Blair, N.T. y B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J. Neurosci., 2002. 22(23): pág. 10277-90). $Na_V1.8$ es necesario para los potenciales de acción repetitiva rápida en los nociceptores y para la actividad espontánea de las neuronas dañadas. (Choi, J.S. y S.G. Waxman, Physiological interactions between $Na_V1.7$ and $Na_V1.8$ sodium channels: a computer simulation study. J. Neurophysiol. 106(6): pág. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, y S.G. Waxman, Contribution of $Na_{(V)}1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. J. Neurophysiol., 2001. 86(2): pág. 629-40; Roza, C., y otros, The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $Na_V1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J. Physiol., 2003. 550(Pt 3): pág. 921-6). En las neuronas DRG despolarizadas o dañadas, el $Na_V1.8$ parece ser un factor de hiperexcitabilidad (Rush, A.M., y otros, A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006. 103(21): pág. 8245-50). En algunos modelos de dolor en animales, se ha demostrado que los niveles de expresión de ARNm de $Na_V1.8$ aumentan en el DRG (Sun, W., y otros, Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. Brain, 135(Pt 2): pág. 359-75; Strickland, I.T., y otros, Changes in the expression of $Na_V1.7$, $Na_V1.8$ and $Na_V1.9$ in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur. J. Pain, 2008. 12(5): pág. 564-72; Qiu, F., y otros, Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $Na_V1.8$ and $Na_V1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett., 512(2): pág. 61-6).

Los inventores han descubierto que algunos inhibidores del canal de sodio regulado por voltaje tienen limitaciones como agentes terapéuticos debido, por ejemplo, a una ventana terapéutica deficiente (por ejemplo, debido a una falta de selectividad de la isoforma Na_V, baja potencia y/u otras razones). En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de desarrollar inhibidores selectivos del canal de sodio regulado por voltaje, tales como inhibidores selectivos de $Na_V1.8$.

BREVE DESCRIPCIÓN

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto descrito en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

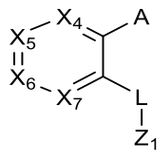
En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En aún otro aspecto, la invención se refiere a un método para inhibir un canal de sodio regulado por voltaje en un sujeto mediante la administración del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o composición farmacéutica al sujeto.

En aún otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de una variedad de enfermedades, trastornos, o condiciones, incluyendo, entre otros, dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor por bunionectomía, dolor por herniorrafia o dolor por abdominoplastia), dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica, y arritmia cardíaca, mediante la administración del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, o composición farmacéutica al sujeto.

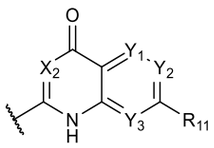
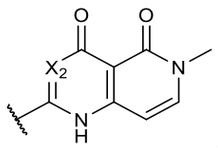
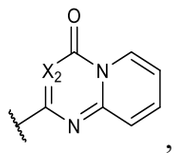
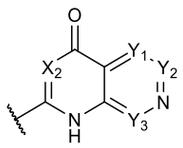
DESCRIPCIÓN DETALLADA

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I)



I ,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es  ,  ,  , o  ;

L es -O-, un enlace simple, -O-C(R)$_2$-, -C(R)$_2$-, -C(R)$_2$-O-, o -N(R)-;

cada R es independientemente H, halo, o alquilo C_1-C_6;

X_2 es N o CR_2;

X_4 es N o CR_4;

X_5 es N o CR_5;

X_6 es N o CR_6;

X_7 es N o CR_7;

Y_1 es N o CR_{1a};

Y_2 es N, $^{+}N\text{-}O^{-}$ o CR_{2a};

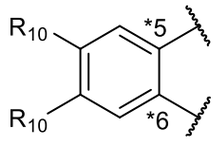
Y_3 es N o CR_{3a};

R_2 es H, halo, alquilo C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-NR_8R_9, alquenilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH, $C(O)OR_8$ o $CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$;

R_4, R_5, R_6 y R_7 se definen de la siguiente manera:

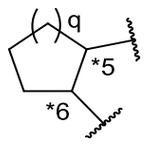
(i) R_4, R_5, R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo u OH;

(ii) R_4 y R_7 son cada uno independientemente es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo; y R_5 y R_6, junto con los átomos de carbono a los que se unen, forman un anillo de la fórmula:



; o

(iii) R_4 y R_7 son cada uno independientemente es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido con uno o más halo; y R_5 y R_6, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula:



;

R_8 y R_9 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6;

cada R_{10} es independientemente H o halo;

R_{1a} es H, halo, CN, alquilo C_1-C_6, OH, $C(O)NR_{12}R_{13}$, alcoxi C_1-C_6, $NR_{12}R_{13}$, $NR_8C(O)NR_8R_9$, (alquileno C_1-C_6)-$C(O)NR_8R_9$, (alquileno C_1-C_6)-OH, $C(O)OR_{12}$, OR_{12}, $CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$, $N{=}S(=O)(CH_3)_2$, N=S(=O)R'R'', heteroarilo de 5-10 miembros, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde el heterociclilo o heteroarilo en dicho heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, halo, oxo, $C(O)NR_8R_9$, NR_8R_9, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH, (alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6), y (alquileno C_1-C_6)-NR_8R_9;

R' y R'', junto con el átomo S al que se unen, forman un heterociclilo de 4-7 miembros;

R_{11}, R_{2a} y R_{3a} son cada uno independientemente H, halo, CN, alquilo C_1-C_6, $C(O)NR_8R_9$ o alcoxi C_1-C_6;

R_{12} y R_{13} son cada uno independientemente H, C(O)(alquilo C_1-C_6), (alquileno C_1-C_6)-NR_8R_9, $CH_2CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más OH, indanilo, (alquileno C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6), (alquileno C_1-C_6)-fenilo, (alquileno C_1-C_6)-(heterociclilo de 5 miembros), cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclilo de 4-7 miembros, en donde el indanilo, (alquileno C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6), (alquileno C_1-C_6)-fenilo, (alquileno C_1-C_6)-(heterociclilo de 5 miembros), cicloalquilo C_4-C_7, arilo

C_6-C_{10}, heteroarilo de 5-6 miembros, o el heterociclilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, oxo, alquilo C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH, y alcoxi C_1-C_6;

Z_1 es cicloalquilo de 3-10 miembros, cicloalquenilo de 3-10 miembros, fenilo, heterociclilo de 4-10 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho cicloalquilo de 3-10 miembros, cicloalquenilo de 3-10 miembros, fenilo, heterociclilo de 4-10 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros puede no sustituirse o puede sustituirse con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, OH, CD_3, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, CH_2OH, C(O)H, y haloalcoxi C_1-C_6;

m, *n*, y *p* son cada uno independientemente 0 o 1; y

q es 1, 2 o 3,

en donde cuando X_2 es N, entonces:

L es O, y Z_1 es fenilo, en donde dicho fenilo se sustituye con 2-4 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6; o

L es un enlace simple, y Z_1 es heterociclilo de 4-10 miembros, en donde dicho heterociclilo de 4-10 miembros se sustituye con 2-4 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6; y

en donde cuando X_2, X_4, X_5, X_6 y X_7 son cada uno CH, L es un enlace simple, y Z_1 es fenilo, entonces dicho fenilo se sustituye con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, y haloalcoxi C_1-C_6.

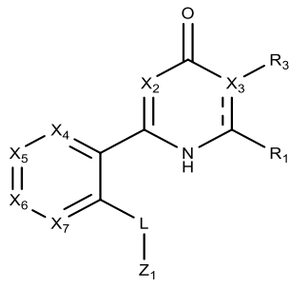
A los efectos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, el Manual de química y física, 75.° Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ta Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001, cuyo contenido completo se incorpora a la presente descripción mediante referencia.

Como se usa en la presente descripción, el término "compuestos de la invención" se refiere a los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III), y a todas las modalidades de esta (por ejemplo, fórmulas (I-A-1), etc.), como se describe en la presente descripción, y a los compuestos identificados en la Tabla A y la Tabla B.

Como se describe en la presente descripción, los compuestos de la invención comprenden múltiples grupos variables (por ejemplo, R_1, X_1, R_{1a}, etc.). Como un experto en la técnica reconocerá, las combinaciones de grupos imaginados por esta invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", en este contexto, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera

sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Las estructuras químicas descritas en la presente descripción pretenden entenderse como las entendería un experto en la técnica. Por ejemplo, con respecto a las fórmulas (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B-1), (I-C-1) y (I-C-2), X_4 y X_5 se conectan por un enlace simple, X_5 y X_6 se conectan por un doble enlace, y X_6 y X_7 se conectan por un enlace simple, aunque las etiquetas del átomo puede oscurecer los enlaces entre estos grupos en las estructuras químicas. Usando un estilo ChemDraw diferente, la fórmula (I) podría dibujarse de la siguiente manera para mostrar los enlaces en cuestión:



I

Además, un sustituyente representado como "CF_3" o "F_3C" en una estructura química se refiere a un sustituyente trifluorometilo, independientemente de cuya representación aparezca en la estructura química.

Como se usa en la presente, el término "halo" significa F, Cl, Br o I.

Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación, y que tiene el número especificado de átomos de carbono, que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. Por ejemplo, un grupo "alquilo C_1-C_6" es un grupo alquilo que tiene entre uno y seis átomos de carbono.

Como se usa en la presente descripción, el término "alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono, y que tiene el número especificado de átomos de carbono, que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. Por ejemplo, un grupo "alquenilo C_2-C_6" es un grupo alquenilo que tiene entre dos y seis átomos de carbono.

Como se usa en la presente descripción, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburos saturados estable, no aromático, mono o bicíclico (fusionado, puenteado o espiro) que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tienen el número especificado de átomos de anillo de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. Por ejemplo, un grupo "cicloalquilo C_3-C_8" es un grupo cicloalquilo que tiene entre tres y ocho átomos de carbono.

Como se usa en la presente descripción, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan por grupos halo. Por ejemplo, un grupo "haloalquilo C_1-C_6" es un

grupo alquilo que tiene entre uno y seis átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan por grupos halo.

Como se usa en la presente descripción, el término “alcoxi” se refiere a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo “alcoxi C_1-C_6” es un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un grupo alquilo que tiene entre uno y seis átomos de carbono.

Como se usa en la presente descripción, el término “haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi que tiene el número especificado de átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan por grupos halo.

Como se usa en la presente descripción, el término “alquileno” se refiere a un grupo radical divalente de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contienen insaturación, y que tiene el número especificado de átomos de carbono, que se une al resto de la molécula mediante dos enlaces simples. Por ejemplo, un grupo “alquileno C_1-C_6” es un grupo alquileno que tiene entre uno y seis átomos de carbono.

Como se usa en la presente descripción, el término “cicloalquenilo” se refiere a un radical de hidrocarburos estable, no aromático, mono o bicíclico (fusionado, puenteado o espiro) que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que tiene el número especificado de átomos de anillo de carbono, que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. Por ejemplo, un grupo “cicloalquenilo C_3-C_8” es un grupo cicloalquenilo que tiene entre tres y ocho átomos de carbono.

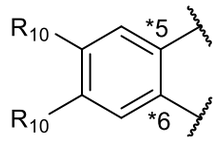
Como se usa en la presente descripción, el término “heterociclilo” se refiere a un radical estable, no aromático, mono-, bi-, o tricíclico (fusionado, puenteado, o espiro) en el que uno o más átomos de anillo es un heteroátomo (por ejemplo, un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O, P, y S), que tiene el número especificado de átomos de anillo, que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. Los anillos heterocíclicos pueden saturarse o contener uno o más enlaces dobles o triples. En algunas modalidades, el grupo “heterociclilo” tiene el número indicado de miembros de anillo, en el que uno o más miembros de anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo, y cada anillo en el sistema de anillo contiene de 3 a 7 miembros de anillo. Por ejemplo, un heterociclilo de 6 miembros incluye un total de 6 miembros de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo (por ejemplo, un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O, P y S).

Como se usa en la presente descripción, el término “heteroarilo” se refiere a un radical mono, bi o tricíclico estable que tiene el número especificado de átomos de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo aromático en el sistema contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, P, y S). En algunas modalidades, cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. Por ejemplo, un heteroarilo de 6 miembros incluye un total de 6 miembros de anillo, al menos uno de

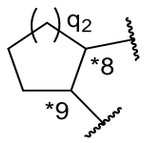
los cuales es un heteroátomo seleccionado de N, S, O y P. El término “heteroarilo” puede usarse indistintamente con el término “anillo heteroarilo” o el término “heteroaromático”.

Como se usa en la presente descripción, el término “opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo que no se sustituye o se sustituye con los sustituyentes identificados posteriormente. Por ejemplo, un grupo que está “opcionalmente sustituido con 1-2 halos” está no sustituido, sustituido con 1 grupo halo, o sustituido con 2 grupos halo.

Como se usa en la presente descripción, las etiquetas tales como “*5” y “*6”, tales como las que se muestran en la estructura siguiente, designan los átomos a los que se unen los grupos R correspondientes (en este caso, los grupos R_5 y R_6, respectivamente).

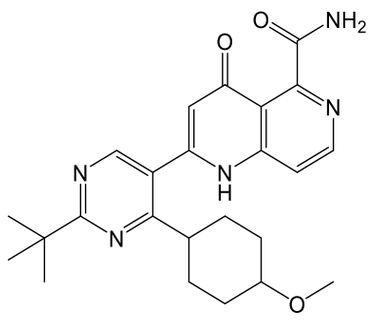


De manera similar, las etiquetas “*8” y “*9” en la siguiente estructura designan los átomos a los que se unen los grupos R_{8a} y R_{9a}, respectivamente.



A menos que se especifique lo contrario, los compuestos de la invención, ya sea que se identifiquen por nombre químico o estructura química, incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros y diastereómeros), isómeros de doble enlace (por ejemplo, (*Z*) y (*E*)), isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos identificados por los nombres químicos y las estructuras químicas proporcionadas en la presente descripción. Además, los estereoisómeros simples, isómeros de doble enlace, isómeros conformacionales y tautómeros, así como las mezclas de estereoisómeros, isómeros de doble enlace, isómeros conformacionales y tautómeros están dentro del alcance de la invención.

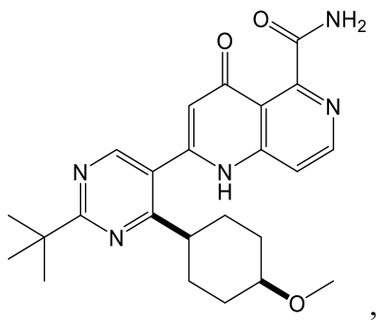
Como se usa en la presente descripción, en cualquier estructura química o fórmula, un enlace lineal, que no está en negrita, unido a un estereocentro de un compuesto, tal como en



,

denota que la configuración del estereocentro no está especificada. El compuesto puede tener cualquier configuración, o una mezcla de configuraciones, en el estereocentro.

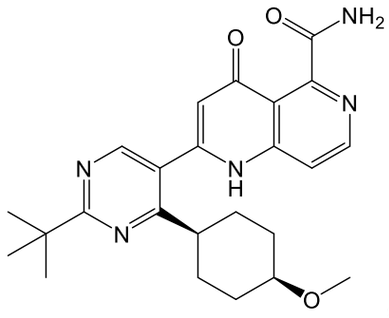
Como se usa en la presente descripción, en cualquier estructura química o fórmula, un enlace lineal en negrita o en línea discontinua unido a un estereocentro de un compuesto, tal como en



,

denota la estereoquímica relativa del estereocentro, en relación con otro u otros estereocentros a los que se unen enlaces lineales en negrita o línea discontinua.

Como se usa en la presente descripción, en cualquier estructura química o fórmula, un enlace en cuña en negrita o línea discontinua unido a un estereocentro de un compuesto, tal como en



,

denota la estereoquímica absoluta del estereocentro, así como la estereoquímica relativa del estereocentro, en relación con otro u otros estereocentros a los que se unen enlaces en cuña en negrita o en línea discontinua.

Como se usa en la presente descripción, el prefijo "*rac*-", cuando se usa en relación con un compuesto quiral, se refiere a una mezcla racémica del compuesto. En un compuesto que contiene el prefijo "*rac*-", los designadores (*R*)- y (*S*)- en el nombre químico reflejan la estereoquímica relativa del compuesto.

Como se usa en la presente descripción, el prefijo "*rel*-", cuando se usa en relación con un compuesto quiral, se refiere a un único enantiómero de configuración absoluta desconocida. En un compuesto que contiene el prefijo "*rel*-", los designadores (*R*)- y (*S*)- en el nombre químico reflejan la estereoquímica relativa del compuesto, pero no reflejan necesariamente la estereoquímica absoluta del compuesto. Cuando se desconoce la estereoquímica relativa de un estereocentro dado, no se proporciona un designador estereoquímico. En algunos casos, se conoce la configuración absoluta de algunos estereocentros, mientras que solo se conoce la configuración relativa de los otros estereocentros. En estos casos, los designadores estereoquímicos asociados con los estereocentros de la configuración absoluta conocida se marcan con un asterisco (*), por ejemplo, (*R**)- y (*S**)-, mientras que los designadores estereoquímicos asociados con los estereocentros de la configuración absoluta desconocida no están tan marcados. Los designadores estereoquímicos no marcados asociados con los estereocentros de configuración absoluta desconocida reflejan la estereoquímica relativa de esos estereocentros con respecto a otros estereocentros de configuración absoluta

desconocida, pero no reflejan necesariamente la estereoquímica relativa con respecto a los estereocentros de configuración absoluta conocida.

Como se usa en la presente descripción, el término “compuesto”, cuando se refiere a los compuestos de la invención, se refiere a una colección de moléculas que tienen estructuras químicas idénticas, excepto que puede haber una variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. El término “compuesto” incluye una recolección de moléculas tal sin tener en cuenta la pureza de una muestra dada que contiene la recolección de moléculas. Por lo tanto, el término “compuesto” incluye una colección de moléculas tal en forma pura, en una mezcla (por ejemplo, solución, suspensión, coloide o composición farmacéutica, o forma de dosificación) con una o más otras sustancias, o en forma de hidrato, solvato o cocristal.

En la descripción y las reivindicaciones, a menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular en cualquier compuesto de la invención está destinado a representar cualquier isótopo estable del elemento especificado. En los Ejemplos, cuando un átomo no se designa específicamente como un isótopo particular en cualquier compuesto de la invención, no se hizo ningún esfuerzo para enriquecer ese átomo en un isótopo particular, y por lo tanto un experto en la técnica entenderá que tal átomo probablemente estaba presente en aproximadamente la composición isotópica de abundancia natural del elemento especificado.

Como se usa en la presente descripción, el término “estable”, cuando se refiere a un isótopo, significa que no se conoce que el isótopo sufra desintegración radiactiva espontánea. Los isótopos estables incluyen, entre otros, los isótopos para los que no se identifica ningún modo de desintegración en V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (enero de 1980).

Como se usa en la presente descripción y reivindicaciones, “H” se refiere al hidrógeno e incluye cualquier isótopo estable de hidrógeno, específicamente ^{1}H y D. En los Ejemplos, donde un átomo se designa como “H”, no se hizo ningún esfuerzo para enriquecer ese átomo en un isótopo particular de hidrógeno, y por lo tanto un experto en la técnica entenderá que tal átomo de hidrógeno probablemente estaba presente en aproximadamente la composición isotópica de abundancia natural.

Como se usa en la presente descripción, “^{1}H” se refiere a protio. Cuando un átomo en un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, se designa como protio, el protio está presente en la posición especificada en al menos la concentración de abundancia natural de protio.

Como se usa en la presente descripción, “D”, “d” y “^{2}H” se refieren al deuterio.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de esta, incluyen cada átomo constituyente en aproximadamente la composición isotópica de abundancia natural del elemento especificado.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de esta, incluyen uno o más átomos que tienen una masa o número de masa atómica que difiere de

la masa o número de masa atómica del isótopo más abundante del elemento especificado ("compuestos y sales marcados con isótopos"). Los ejemplos de isótopos estables que están disponibles comercialmente y son adecuados para la invención incluyen, entre otros, isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno y fósforo, por ejemplo, ^{2}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O y ^{31}P, respectivamente.

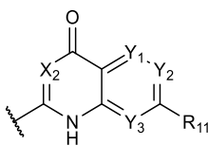
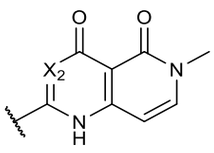
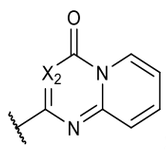
Los compuestos y las sales marcados con isótopos se pueden utilizar de diversas formas beneficiosas, incluidos como medicamentos. En algunas modalidades, los compuestos y las sales marcados con isótopos están marcados con deuterio (^{2}H). Los compuestos marcados con deuterio (^{2}H) son terapéuticamente útiles con posibles ventajas terapéuticas con respecto a compuestos no marcados con ^{2}H. En general, los compuestos y las sales marcados con deuterio (^{2}H) pueden tener mayor estabilidad metabólica en comparación con los no marcados con isótopo, debido al efecto isotópico cinético que se describe a continuación. Una estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en un aumento de la vida media in vivo o dosis más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representarían una modalidad preferida de la presente invención. Los compuestos y las sales marcados con isótopos generalmente pueden prepararse realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis, los ejemplos y la descripción relacionada, mediante el reemplazo de un reactivo no marcado con isótopo con un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

Los compuestos y sales marcados con deuterio (^{2}H) pueden manipular la velocidad del metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto del isótopo cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos que, a su vez, es resultado del cambio en las energías en estado estacionario de los enlaces covalentes involucrados en la reacción. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente resulta en menos energía en estado estacionario de un enlace químico y, por lo tanto, provoca una reducción de la ruptura de enlaces que limita la velocidad. Si la ruptura de enlaces se produce en o alrededor de una región de punto de montura a lo largo de las coordenadas de una reacción de productos múltiples, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse de sustancialmente. Por ejemplo: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de k_H/k_D = 2-7 son típicas. Para una discusión más amplia, véase, S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, incorporado en su totalidad en la presente mediante referencia.

La concentración de un isótopo (por ejemplo, deuterio) incorporado en una posición dada de un compuesto marcado con isótopos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. Como se usa en la presente descripción, el término "factor de enriquecimiento isotópico" significa la relación entre la abundancia de un isótopo en una posición dada en un compuesto (o sal) marcado con isótopo y la abundancia natural del isótopo.

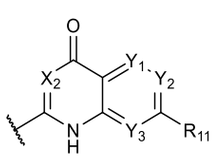
Cuando un átomo en un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se designa como deuterio, tal compuesto (o sal) tiene un factor de enriquecimiento isotópico para tal átomo de al menos 3000 (~45 % de incorporación de deuterio). En algunas modalidades, el factor de enriquecimiento isotópico es al menos 3500 (incorporación de deuterio de ~52,5 %), al menos 4000 (incorporación de deuterio de ~60 %), al menos 4500 (incorporación de deuterio de ~67,5 %), al menos 5000 (incorporación de deuterio de ~75 %), al menos 5500 (incorporación de deuterio de ~82,5 %), al menos 6000 (incorporación de deuterio de ~90 %), al menos 6333,3 (incorporación de deuterio de ~95 %), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio de ~97 %), al menos 6600 (incorporación de deuterio de ~99 %) o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio de ~99,5 %).

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

A es  ,  , o  ;

R_{1a} es H, halo, CN, alquilo C_1-C_6, OH, $C(O)NR_{12}R_{13}$, alcoxi C_1-C_6, $NR_{12}R_{13}$, (alquileno C_1-C_6)-$C(O)NR_8R_9$, (alquileno C_1-C_6)-OH, $C(O)OR_{12}$, $CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$, o $N=S(=O)(CH_3)_2$; y

R_{12} y R_{13} son cada uno independientemente H, C(O)(alquilo C_1-C_6), (alquileno C_1-C_6)-NR_8R_9, $CH_2CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH2)_pH$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más OH.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde A es  .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

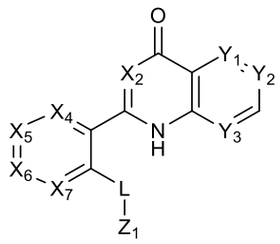
L es un enlace simple o $-C(R)_2-$;

X_2 es CR_2;

Z_1 es cicloalquilo de 4-10 miembros, cicloalquenilo de 3-10 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho cicloalquilo de 4-10 miembros, cicloalquenilo de 3-10 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros puede no sustituirse o puede sustituirse con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde R es H o alquilo C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I-A-1)

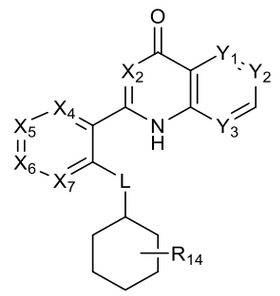


I-A-1

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde L, X_2, X_4, X_5, X_6, X_7, Y_1, Y_2, Y_3 y Z_1 se definen como se estableció anteriormente en relación con la fórmula (I), o cualquier modalidad de esta.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I-A-2)



I-A-2

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde L, X_2, X_4, X_5, X_6, X_7, Y_1, Y_2 y Y_3 se definen como se estableció anteriormente en relación con la fórmula (I), o cualquier modalidad de esta. Cada R_{14} se selecciona de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

L es un enlace simple;

X_2 es CR_2;

R_{1a} es H, halo, CN, OH, $C(O)NR_{12}R_{13}$, alcoxi C_1-C_6, $-NR_{12}R_{13}$, (alquileno C_1-C_6)-$C(O)NR_8R_9$, (alquileno C_1-C_6)-OH, $C(O)OR_{12}$, $CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$, o $N{=}S(=O)(CH_3)_2$;

Z_1 es heterociclilo de 4-10 miembros, en donde dicho heterociclilo de 4-10 miembros puede no sustituirse o puede sustituirse con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

L es un enlace simple;

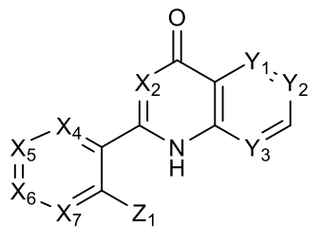
X_2 es CR_2;

R_{1a} es H, halo, CN, OH, $C(O)NR_{12}R_{13}$, alcoxi C_1-C_6, $-NR_{12}R_{13}$, (alquileno C_1-C_6)-$C(O)NR_8R_9$, (alquileno C_1-C_6)-OH, $C(O)OR_{12}$, $CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$, o $N{=}S(=O)(CH_3)_2$;

Z_1 es heterociclilo de 5-10 miembros, en donde dicho heterociclilo de 5-10 miembros puede no sustituirse o puede sustituirse con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I-A-1) o (I-A-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde R es H o alquilo C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I-B-1)

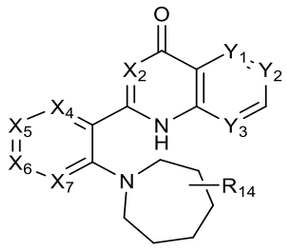


I-B-1

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde X_2, X_4, X_5, X_6, X_7, Y_1, Y_2, Y_3 y Z_1 se definen como se estableció anteriormente en relación con la fórmula (I), o cualquier modalidad de esta.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I-B-2)



I-B-2

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde X_2, X_4, X_5, X_6, X_7, Y_1, Y_2, Y_3 y Z_1 se definen como se estableció anteriormente en relación con la fórmula (I), incluida cualquier modalidad de esta. Cada R_{14} se selecciona de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

L es O, -O-$C(R)_2$-, o -$C(R)_2$-O-;

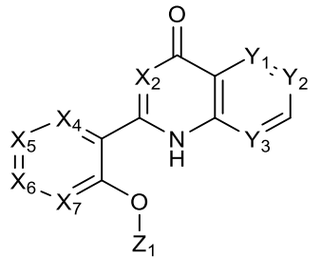
Z_1 es fenilo, heterociclilo de 4-10 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo, heterociclilo de 4-10 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros puede no sustituirse o puede sustituirse con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, CH_2OH, C(O)H, y haloalcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

L es O, -O-$C(R)_2$-, o -$C(R)_2$-O-;

Z_1 es fenilo, heterociclilo de 5-10 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho fenilo, heterociclilo de 5-10 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros puede no sustituirse o puede sustituirse con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, CH_2OH, C(O)H, y haloalcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I-C-1)

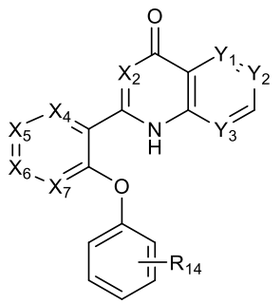


I-C-1

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde X_2, X_4, X_5, X_6, X_7, Y_1, Y_2, Y_3 y Z_1 se definen como se estableció anteriormente en relación con la fórmula (I), o cualquier modalidad de esta.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I-C-2)



I-C-2

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde X_2, X_4, X_5, X_6, X_7, Y_1, Y_2 y Y_3 se definen como se estableció anteriormente en relación con la fórmula (I), o cualquier modalidad de esta.

Cada R_{14} se selecciona de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

L es –O- o un enlace simple;

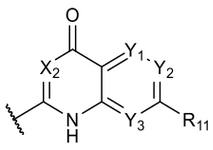
X_4 es CR_4;

X_6 es CR_6;

R_4, R_5, R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halo;

Z_1 es fenilo o cicloalquilo de 3-10 miembros en donde dicho fenilo o cicloalquilo de 3-10 miembros puede no sustituirse o puede sustituirse con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

A es  ;

X_2 es CR_2;

Y_1 es CR_{1a};

Y_2 es N o CR_{2a};

Y_3 es CR_{3a};

R_{11}, R_{2a} y R_{3a} son cada uno H;

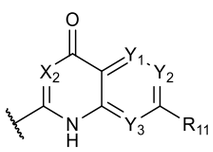
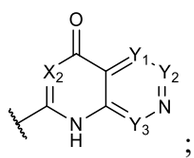
R_{1a} es $C(O)NR_{12}R_{13}$, $NR_{12}R_{13}$, $NR_8C(O)NR_8R_9$, OR_{12}, N=S(=O)R'R'', heteroarilo de 5-10 miembros, o heterociclilo de 4-10 miembros, en donde el heterociclilo o heteroarilo en dicho heteroarilo de 5-10 miembros o heterociclilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, halo, oxo, $C(O)NR_8R_9$, NR_8R_9, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH, (alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1C_6), y (alquileno C_1-C_6)-NR_8R_9;

R' y R'', junto con el átomo S al que se unen, forman un heterociclilo de 4-7 miembros; y

R_{12} y R_{13} son cada uno independientemente H, C(O)(alquilo C_1-C_6), (alquileno C_1-C_6)-NR_8R_9, $CH_2CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de OH, indanilo, (alquileno C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6), (alquileno C_1-C_6)-fenilo, (alquileno C_1-C_6)-(heterociclilo de 5 miembros), cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclilo de 4-7 miembros, en donde el indanilo, (alquileno C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6), (alquileno C_1-C_6)-fenilo, (alquileno C_1-C_6)-(heterociclilo de 5 miembros), cicloalquilo C_4-C_7, arilo C_6-C_{10}, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterociclilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, oxo, alquilo C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH, y alcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

L es –O-;

A es  o  ;

X_2 es CR_2;

X_4 es CR_4;

X_5 es CR_5;

X_6 es CR_6;

Y_1 es CR_{1a};

Y_3 es CR_{3a};

R_2 es H;

R_4, R_5, R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6;

R_8 y R_9 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6;

R_{1a} es $C(O)NR_{12}R_{13}$ o $NR_8C(O)NR_8R_9$;

R_{12} y R_{13} son cada uno H; y

Z_1 es fenilo en donde dicho fenilo puede no sustituirse o puede sustituirse con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) y (I-C-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y_2 es N. En otras modalidades, Y_2 es $^{+}N\text{-}O^{-}$. En algunas modalidades, Y_2 es CR_{2a}; y R_{2a} es H, halo, CN, alquilo C_1-C_6,$C(O)NR_8R_9$ o alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{2a} es H. En algunas modalidades, R_{2a} es halo. En algunas modalidades, R_{2a} es CN. En algunas modalidades, R_{2a} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{2a} es $C(O)NR_8R_9$. En algunas modalidades, R_{2a} es alcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) y (I-C-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X_4 es CR_4; X_5 es N; X_6 es CR_6; X_7 es CR_7. En algunas modalidades, X_4 es CR_4; X_5 es N; X_6 es CR_6; X_7 es N. En algunas modalidades, X_4 es CR_4; X_5 es CR_5; X_6 es N; X_7 es CR_7. En algunas modalidades, X_4 es CR_4; X_5 es CR_5; X_6 es CR_6; X_7 es N.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1), y (I-C-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_4, R_5, R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo, halo, o OH. En algunas modalidades, R_4, R_5, R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido con uno o más halo. En algunas modalidades, R_4, R_5, R_6 y R_7 son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido con uno, dos o tres halo. En algunas modalidades, R_4 es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_5 es H, halo o haloalquilo C_1-C6. En algunas modalidades, R_5 es H o haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_5 es F. En algunas modalidades, R_5 es $-CF_3$. En algunas modalidades, R_6 es H, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido con dos halos. En algunas modalidades, R_6 es H. En algunas modalidades, R_6 es $–CF_3$. En algunas modalidades, R_6 es cicloalquilo C_4 sustituido con dos F. En algunas modalidades, R_7 es H.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) y (I-C-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y_1 es CR_{1a}. En algunas modalidades, R_{1a} es $C(O)NR_{12}R_{13}$. En algunas modalidades, R_{1a} es H. En algunas modalidades, R_{1a} es halo. En algunas modalidades, R_{1a} es CN. En algunas modalidades, R_{1a} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{1a} es OH. En algunas modalidades, R_{1a} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{1a} es $NR_{12}R_{13}$. En algunas modalidades, R_{1a} es

(alquileno C_1-C_6)-C(O)NR_8R_9. En algunas modalidades, R_{1a} es (alquileno C_1-C_6)-OH. En algunas modalidades, R_{1a} es C(O)OR_{12}. En algunas modalidades, R_{1a} es OR_{12}. En algunas modalidades, R_{1a} es $NR_8C(O)NR_8R_9$. En algunas modalidades, R_{1a} es N=S(=O)R'R'' en donde R' y R'', junto con el átomo de S al que se unen, forman un heterociclilo de 4-7 miembros. En algunas modalidades, R_{1a} es un heteroarilo de 5-10 miembros en donde el heteroarilo de 5-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, halo, oxo, C(O)NR_8R_9, NR_8R_9, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH, (alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1C_6), y (alquileno C_1-C_6)-NR_8R_9. En algunas modalidades, R_{1a} es un heterociclilo de 4-10 miembros en donde el heterociclilo de 4-10 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, halo, oxo, C(O)NR_8R_9, NR_8R_9, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH, (alquileno C_1-C_6)-O-(alquilo C_1C_6), y (alquileno C_1-C_6)-NR_8R_9.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) y (I-C-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X_2 es CR_2. En algunas modalidades, R_2 es H. En algunas modalidades, R_2 es halo. En algunas modalidades, R_2 es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_2 es (alquileno C_1-C_6)-NR_8R_9. En algunas modalidades, R_2 es alquenilo C_2-C_6. En algunas modalidades, R_2 es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_2 es (alquileno C_1-C_6)-OH. En algunas modalidades, R_2 es C(O)OR_8. En algunas modalidades, R_2 es $CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es O, un enlace simple, O-$C(R)_2$, $C(R)_2$, $C(R)_2$-O o N(R). En algunas modalidades, L es O. En algunas modalidades, L es un enlace simple. En algunas modalidades, L es O-$C(R)_2$. En algunas modalidades, L es $C(R)_2$. En algunas modalidades, L es $C(R)_2$-O. En algunas modalidades, L es N(R).

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es O, un enlace simple, O-$C(R)_2$, $C(R)_2$, $C(R)_2$-O, o N(R), y R es H o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, L es O. En algunas modalidades, L es un enlace simple. En algunas modalidades, L es O-$C(R)_2$, y R es H o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, L es $C(R)_2$ y R es H o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, L es $C(R)_2$-O, y R es H o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, L es N(R) y R es H o alquilo C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1), y (I-C-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{12} y R_{13} son cada uno H. En algunas modalidades, R_{12} y R_{13} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{12} y R_{13} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más de OH.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) y (I-C-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{12} es C(O)(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, R_{12} es (alquileno C_1-C_6)-NR_8R_9. En

algunas modalidades, R_{12} es $CH_2CH(OH)(CH_2)_m(CHOH)_n(CH_2)_pH$. En algunas modalidades, R_{12} es indanilo en donde el indanilo se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, oxo, alquilo C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH, y alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{12} es (alquileno C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6) en donde el (alquileno C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6) se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, oxo, alquilo C_1-C_6,(alquileno C_1-C_6)-OH, y alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{12} es (alquileno C_1-C_6)-fenilo en donde el (alquileno C_1-C_6)-fenilo se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, oxo, alquilo C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH y alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{12} es (alquileno C_1-C_6)-(heterociclilo de 5 miembros) en donde el (alquileno C_1-C_6)-(heterociclilo de 5 miembros) se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, oxo, alquilo C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH, y alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{12} es cicloalquilo C_4-C_7 en donde el cicloalquilo C_4-C_7 se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, oxo, alquilo C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH y alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{12} es arilo C_6-C_{10} en donde el arilo C_6-C_{10} se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, oxo, alquilo C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH y alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{12} es heteroarilo de 5-6 miembros en donde el heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, oxo, alquilo C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH, y alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{12} es heterociclilo de 4-7 miembros en donde el heterociclilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de OH, oxo, alquilo C_1-C_6, (alquileno C_1-C_6)-OH, y alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{12} es cicloalquilo C_3-C_6 o heterociclilo de 5-6 miembros en donde el cicloalquilo C_3-C_6 o heterociclilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes de alcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I-A-2), (I-B-2), y (I-C-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{14} es halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{14} es halo. En algunas modalidades, R_{14} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{14} es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{14} es haloalcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{14} es OH. En algunas modalidades, R_{14} es alcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-B-1), y (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_1 es cicloalquilo de 3-10 miembros, cicloalquenilo de 3-10 miembros, fenilo, heterociclilo de 5-10 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros, en donde dicho cicloalquilo de 3-10 miembros, cicloalquenilo de 3-10 miembros, fenilo, heterociclilo de 5-10 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros puede no sustituirse o puede sustituirse con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, CH_2OH, C(O)H, y haloalcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, dicho cicloalquilo de 3-10 miembros, cicloalquenilo de 3-10 miembros, fenilo, heterociclilo de 5-10 miembros, o heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye con D, OCD_3 o CD_3.

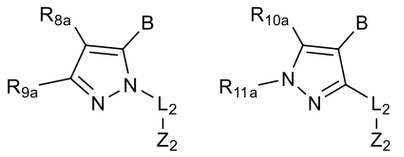
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-B-1) y (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_1 es cicloalquilo de 4-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es cicloalquilo de 4-10 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es cicloalquilo de 4-7 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es cicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es ciclohexano. En algunas modalidades, Z_1 es fenilo. En algunas modalidades, Z_1 es heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, el cicloalquilo de 4-10 miembros, cicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilo de 5-6 miembros o ciclohexano se sustituye con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de halo y haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, el cicloalquilo de 4-10 miembros, cicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilo de 5-6 miembros o ciclohexano se sustituye con 1, 2, 3 o 4 halo. En algunas modalidades, el cicloalquilo de 4-10 miembros, cicloalquilo de 4-7 miembros, cicloalquilo de 5-6 miembros o ciclohexano se sustituye con 1, 2, 3 o 4 haloalquilo C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-B-1) y (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_1 es heterociclilo de 4-10 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es heterociclilo de 5-10 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es heterociclilo de 5-9 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es heterociclilo de 6-9 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es heterociclilo de 6-8 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es heterociclilo de 6-7 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es heterociclilo de 7-8 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es heterociclilo de 7 miembros.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-B-1) y (I-C-1), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_1 es fenilo o heterociclilo de 4-10 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es fenilo o heterociclilo de 5-10 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es fenilo. En algunas modalidades, Z_1 es heterociclilo de 4-10 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es heterociclilo de 5-10 miembros. En algunas modalidades, el fenilo se sustituye con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, CH_2OH, C(O)H y haloalcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, el fenilo se sustituye con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, CH_2OH, C(O)H y haloalcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, el fenilo se sustituye con 2 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, CH_2OH, C(O)H y haloalcoxi C_1-C_6.

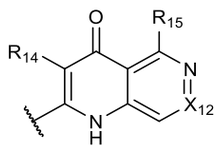
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (I-A-1), (I-A-2), (I-B-1), (I-B-2), (I-C-1) y (I-C-2), o cualquier modalidad de esta, es decir, el compuesto en forma no salina.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (II) o (III)



II o **III** ,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

B es  ;

L_2 es un enlace simple o $-CH_2-$;

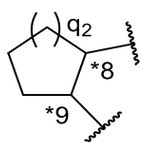
X_{12} es CH o N;

R_{14} es H, halo o alcoxi C_1-C_6;

R_{8a} y R_{9a} se definen de la siguiente manera:

(i) R_{8a} y R_{9a} son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6, halo, y haloalquilo C_1-C_6;

(ii) R_{8a} y R_{9a}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula:

 , en donde dicho anillo se sustituye opcionalmente con 1-4 alquilo C_1-C_6;

R_{10a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1.C_6, halo y haloalquilo C_1-C_6;

R_{11a} es H o alquilo C_1-C_6;

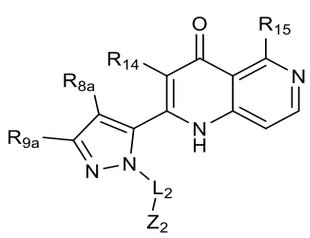
R_{15} es $C(O)NR_{16}R_{17}$ o heteroarilo de 5 miembros en donde el heteroarilo de 5 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 alquilo C_1-C_6;

R_{16} y R_{17} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6;

Z_2 es fenilo o cicloalquilo C_4-C_6, en donde dicho fenilo o cicloalquilo C_4-C_6 se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo C_1-C_6; y

q_2 es 1, 2 o 3.

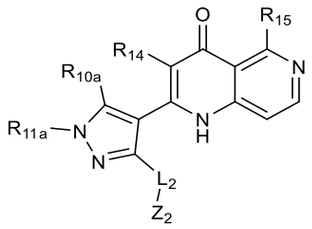
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (II)



II ,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{14}, R_{15}, R_{8a}, R_{9a}, L_2, y Z_2 se definen como se estableció anteriormente en relación con la fórmula (II), o cualquier modalidad de esta.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (III)



III

,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{14}, R_{15}, R_{10a}, R_{11a}, L_2, y Z_2 se definen como se estableció anteriormente en relación con la fórmula (III), o cualquier modalidad de esta.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L_2 es un enlace simple. En algunas modalidades, L_2 es-CH_2-.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{14} es H, halo o alquiloxi de C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{14} es H. En algunas modalidades, R_{14} es halo. En algunas modalidades, R_{14} es Br. En algunas modalidades, R_{14} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{14} es metoxi.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{15} es $C(O)NR_{16}R_{17}$ o un heteroarilo de 5 miembros en donde el heteroarilo de 5 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{15} es $C(O)NR_{16}R_{17}$. En algunas modalidades R_{15} es un heteroarilo de 5 miembros en donde el heteroarilo de 5 miembros se sustituye opcionalmente con 1-4 alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades R_{15} es un heteroarilo de 5 miembros en donde el heteroarilo de 5 miembros se sustituye opcionalmente con 1-2 metilo.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{16} y R_{17} son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{16} y R_{17} son cada uno independientemente H. En algunas modalidades, R_{16} y R_{17} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{8a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6, halo, y haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{8a} es H. En algunas modalidades, R_{8a} es halo. En algunas modalidades, R_{8a} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{8a} es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{8a} es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6, halo y haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{8a} es H. En algunas modalidades, R_{8a} es Br. En algunas modalidades, R_{8a} es OH.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{9a} es H, halo, alquilo C_1-C_6,

haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6, halo, y haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{9a} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{9a} es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6, halo y haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{9a} es *terc*-butilo. En algunas modalidades, R_{9a} es $–CH_2CF_3$. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_3 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6, halo y haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_3 opcionalmente sustituido con un $-CF_3$. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_4 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6, halo y haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_4 opcionalmente sustituido con un sustituyente $–CF_3$. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_4 opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes de F. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_4 opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes de alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_4 opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes de metilo. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_4 opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_4 opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de F y metilo. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_5 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6, halo y haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{9a} es cicloalquilo C_5 opcionalmente sustituido con un sustituyente $–CF_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de una cualquiera de las fórmulas (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{10a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6, halo, y haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{10a} es H. En algunas modalidades, R_{10a} es alquilo C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_{11a} es H, halo o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, R_{11a} es H. En algunas modalidades, R_{11a} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_1 es cicloalquilo de 4-10 miembros, cicloalquilo de 3-10 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, Z_1 es cicloalquilo de 4-10 miembros.

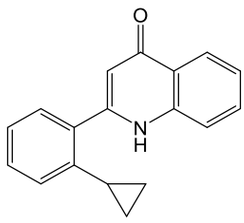
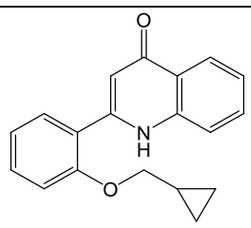
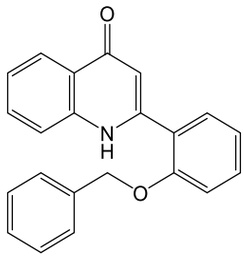
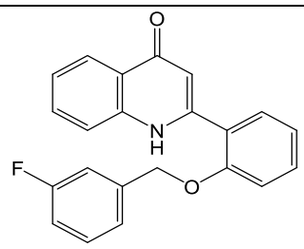
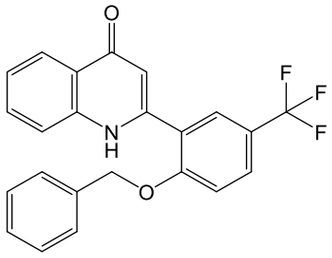
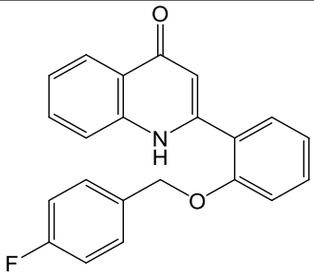
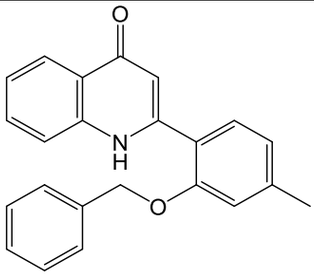
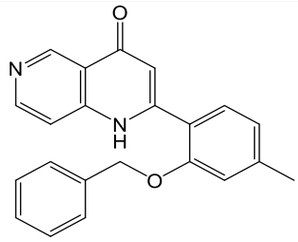
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II) y (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Z_2 es fenilo o cicloalquilo C_1-C_6 en donde el fenilo o cicloalquilo C_1-C_6 se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, Z_2 es cicloalquilo C_4 en donde el cicloalquilo C_4 se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de halo y alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, Z_2 es cicloalquilo C_4 en donde el cicloalquilo C_4 se sustituye opcionalmente con 1-4

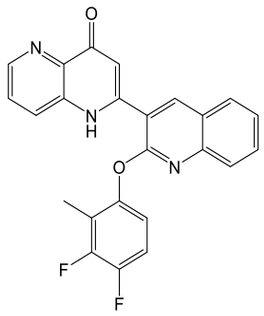
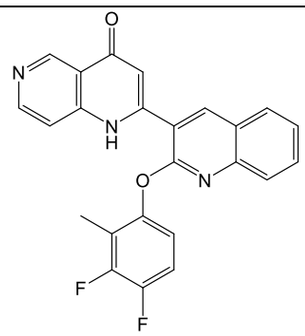
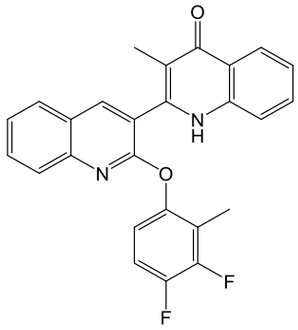
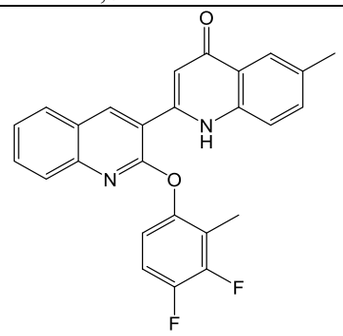
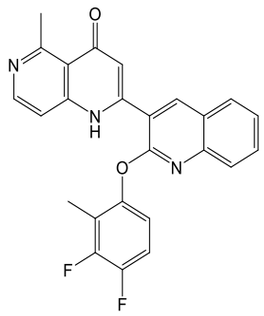
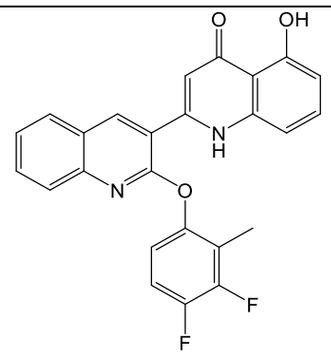
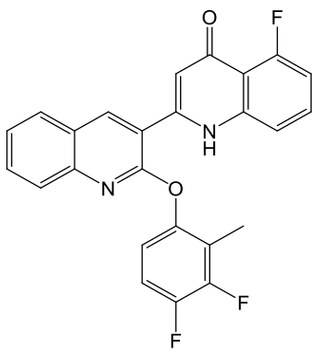
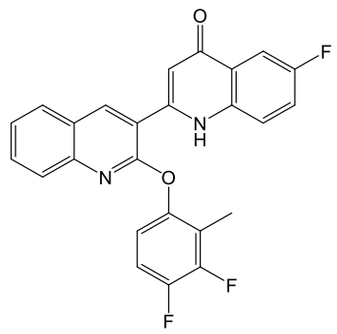
sustituyentes de F. En algunas modalidades, Z_2 es ciclohexano en donde el ciclohexano se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de F y CF_3. En algunas modalidades, Z_2 es fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de F y metilo.

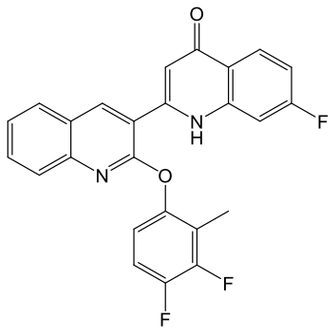
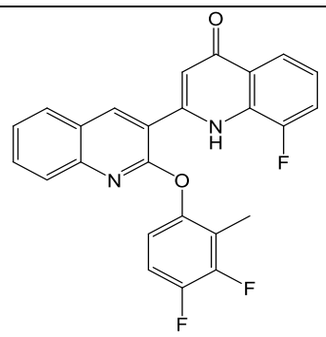
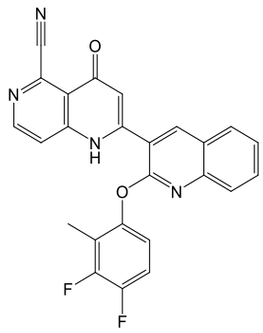
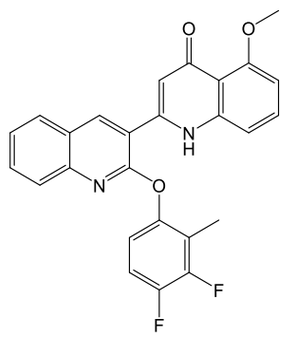
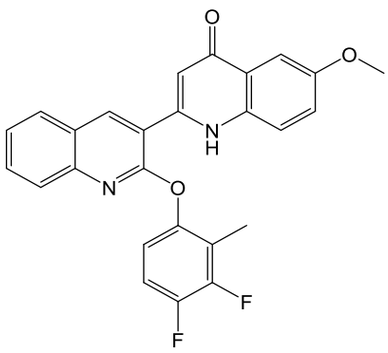
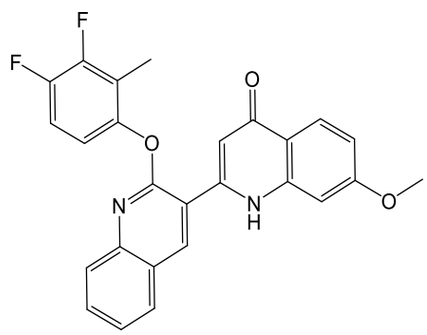
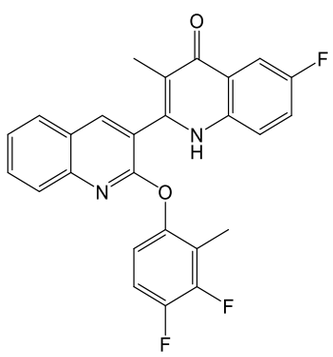
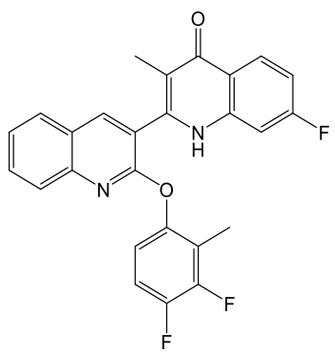
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II) y (IIII), o cualquiera modalidad de este, es decir, el compuesto en forma no salina.

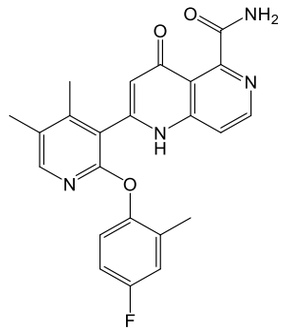
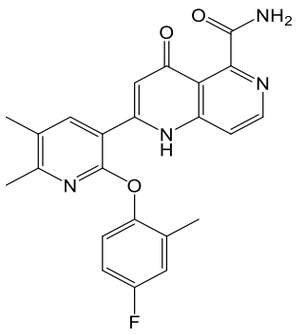
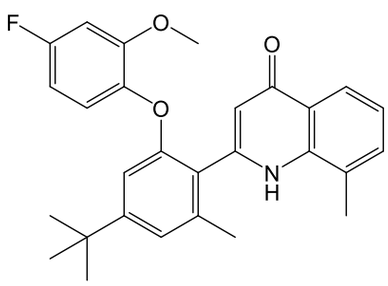
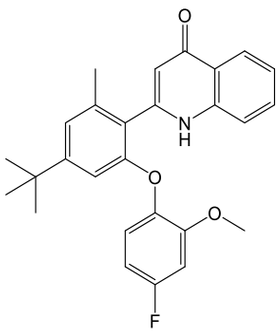
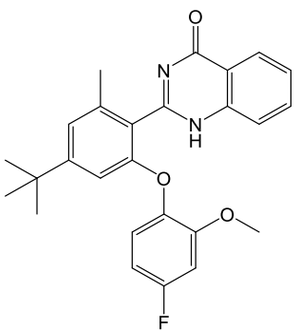
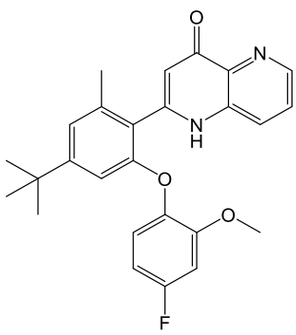
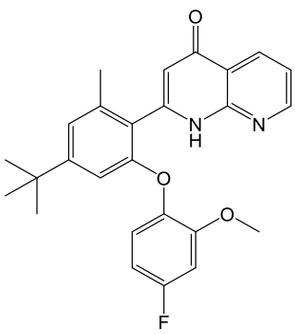
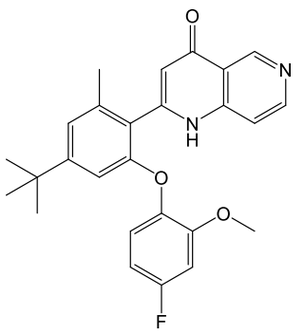
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla A, es decir, el compuesto en forma no salina.

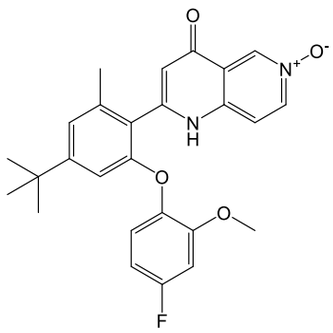
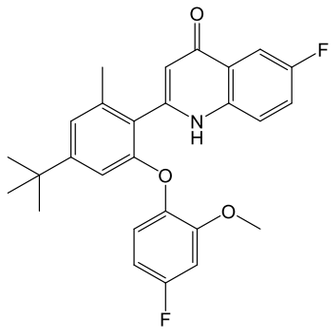
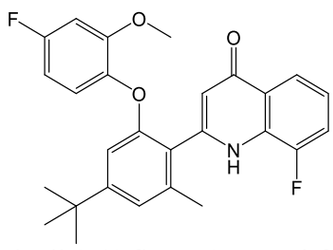
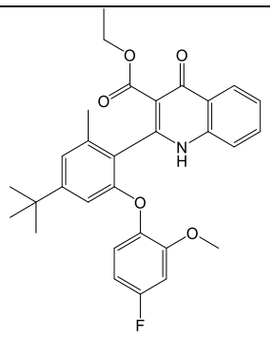
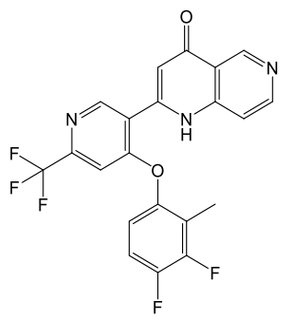
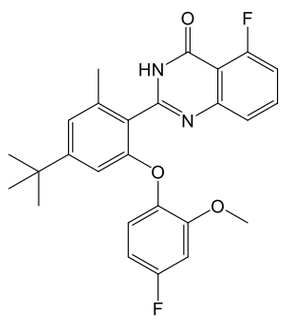
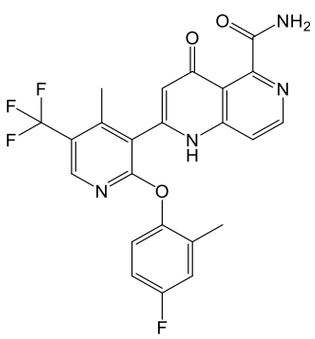
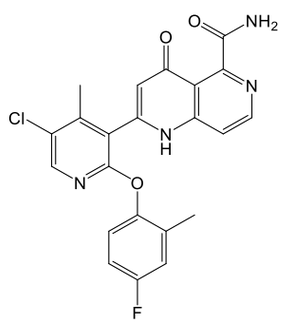
Tabla A. Estructuras y nombres compuestos.

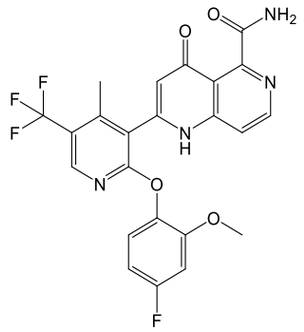
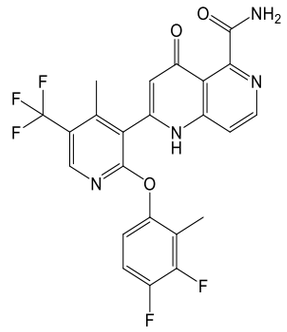
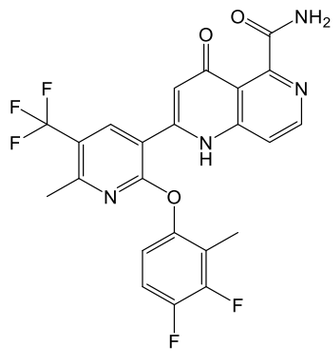
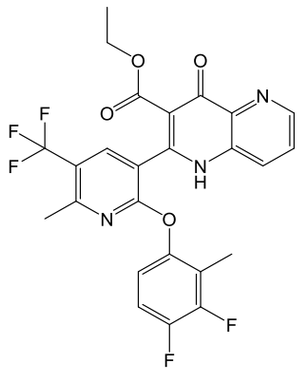
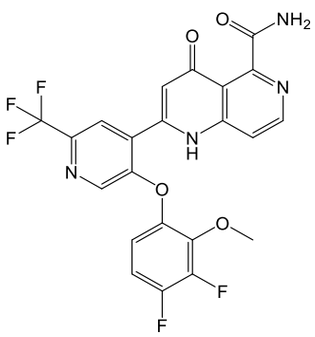
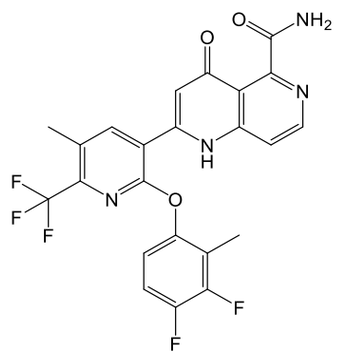
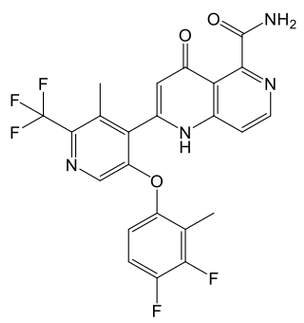
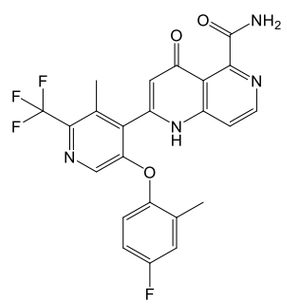
 2-(2-ciclopropilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(2-benciloxifenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-benciloxi-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(2-benciloxi-4-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2-benciloxi-4-metil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

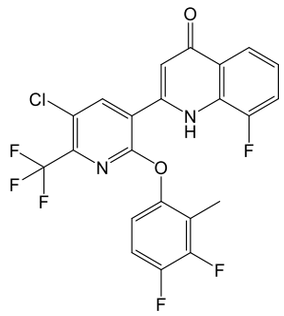
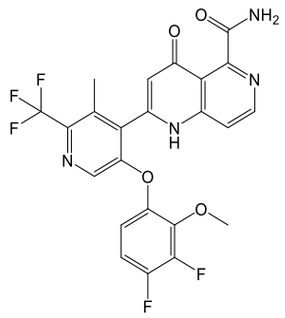
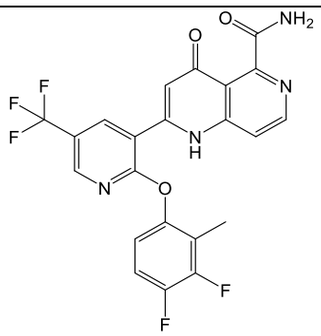
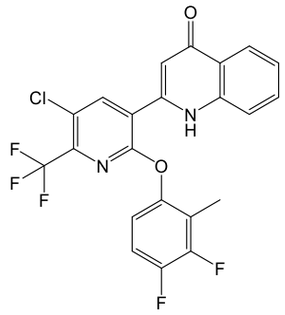
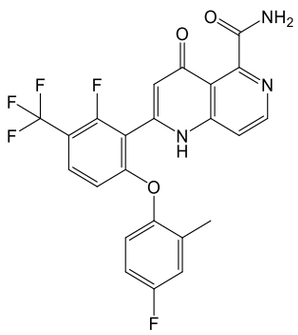
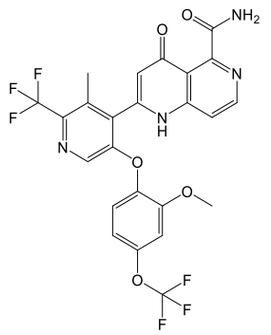
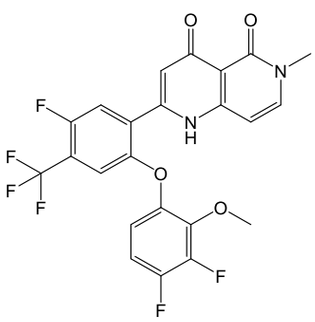
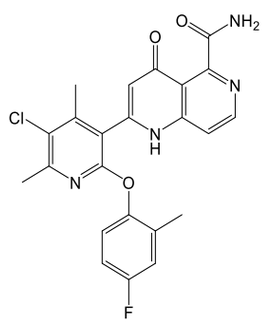
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-6-metil-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona

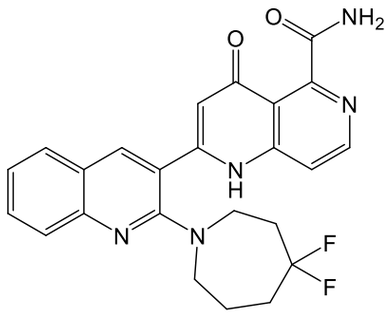
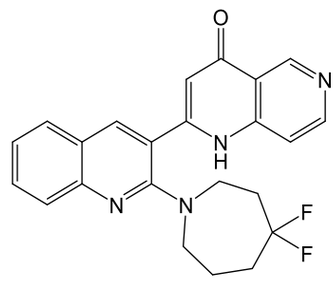
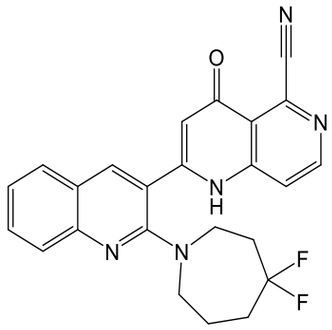
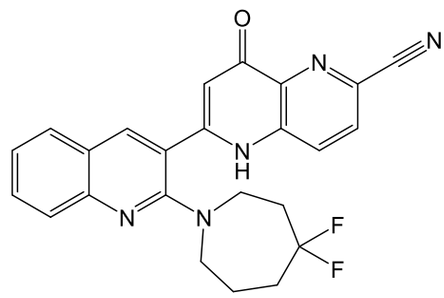
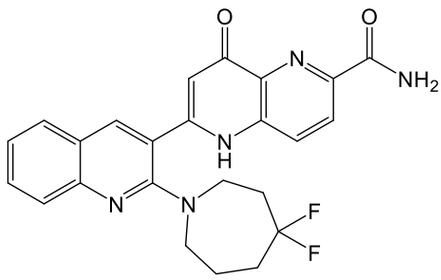
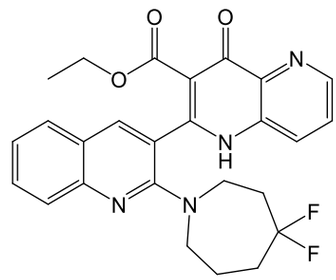
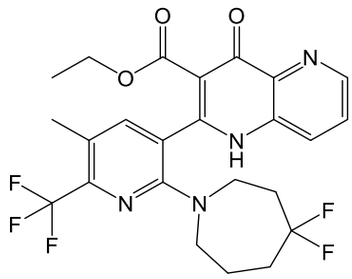
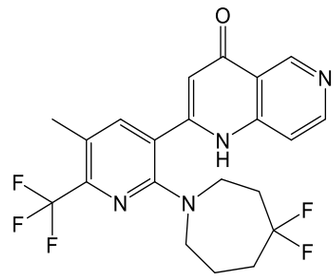
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-7-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-7-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-6-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-7-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona

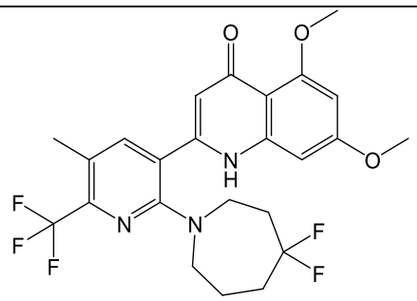
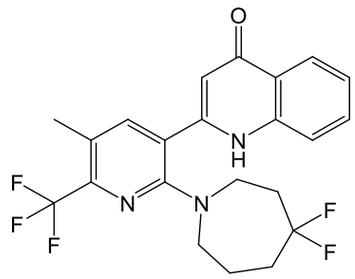
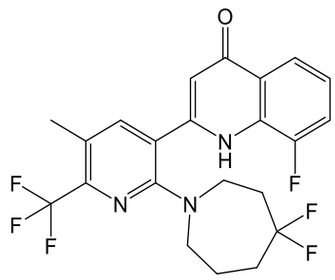
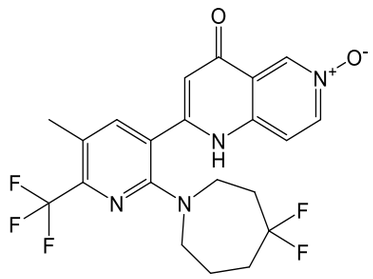
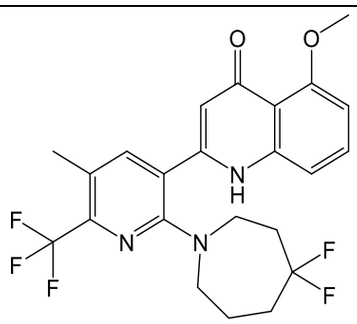
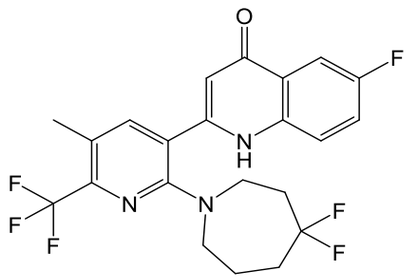
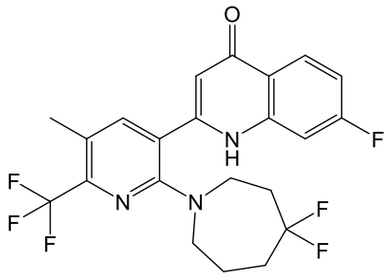
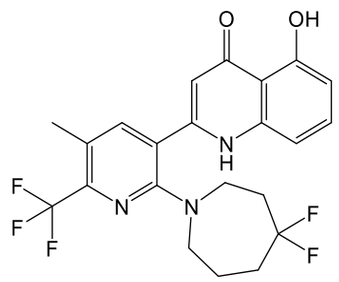
 2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,5-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-8-metil-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinazolin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-1,8-naftiridin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

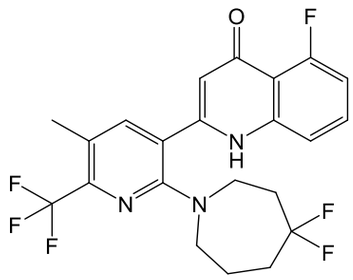
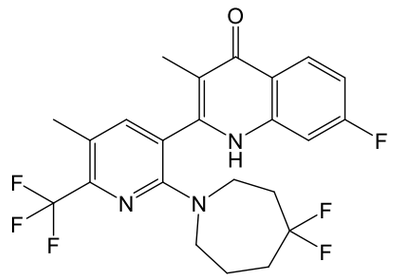
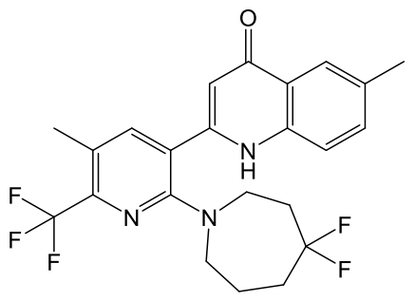
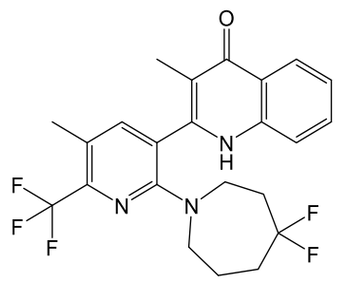
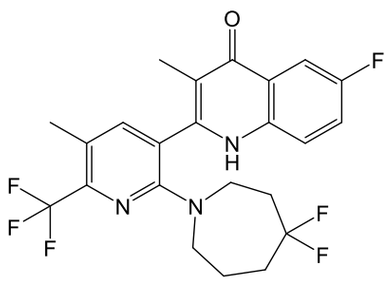
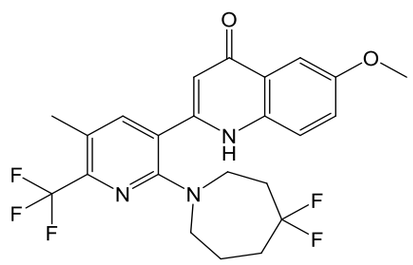
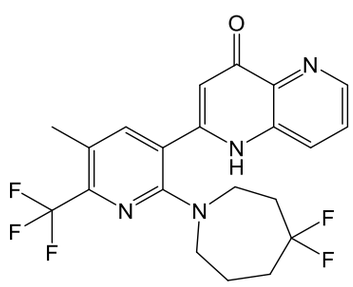
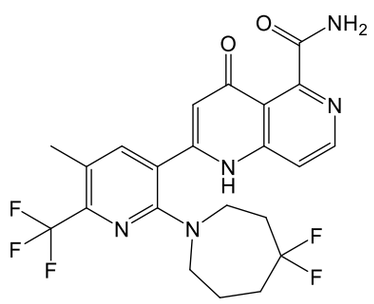
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-6-oxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-quinolina-3-carboxilato de etilo
 2-[4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-fluoro-3H-quinazolin-4-ona
 2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

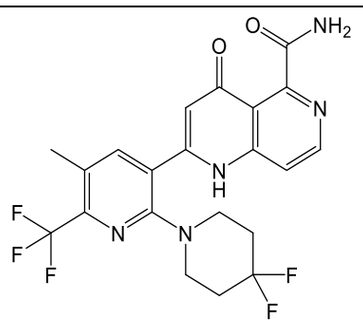
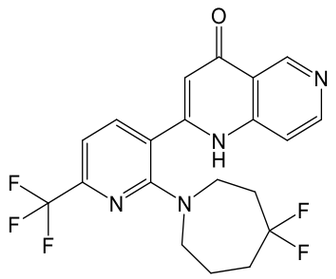
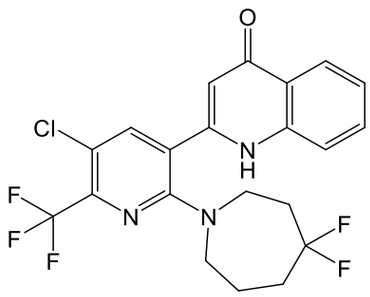
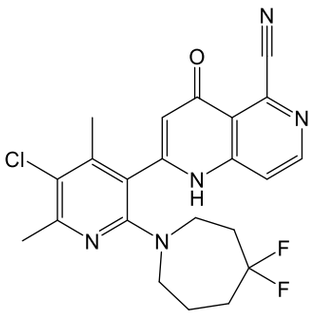
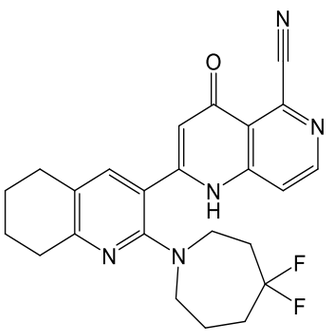
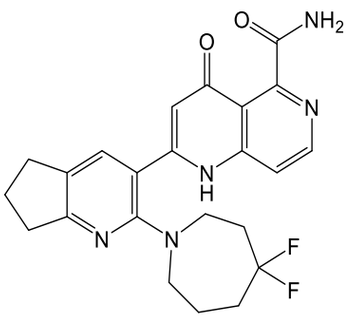
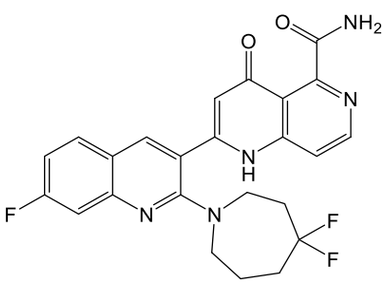
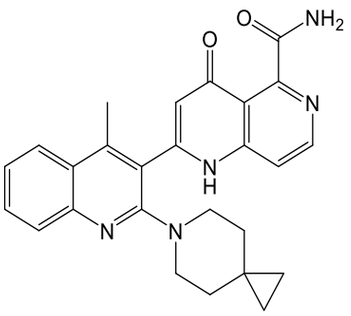
 2-[2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo
 2-[5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)-4-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)-4-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)-4-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

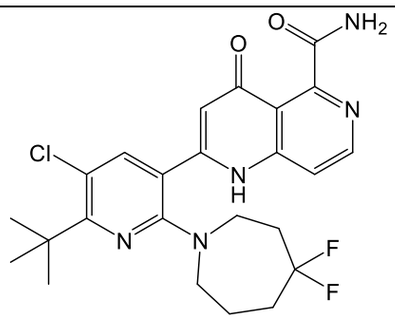
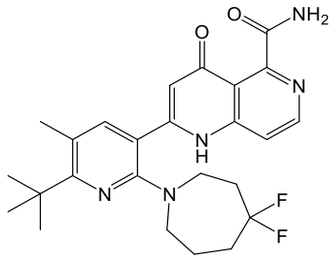
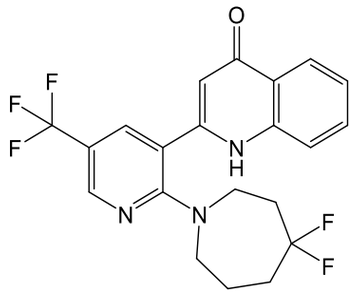
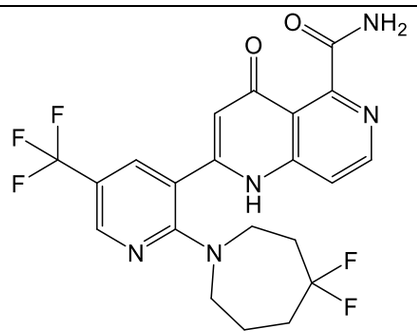
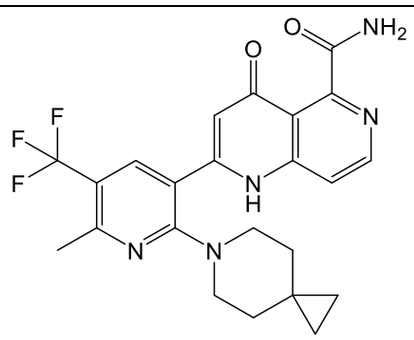
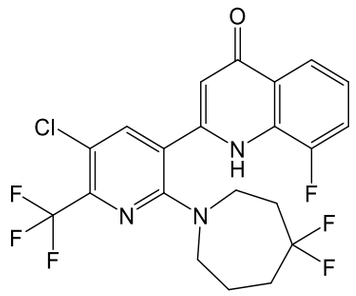
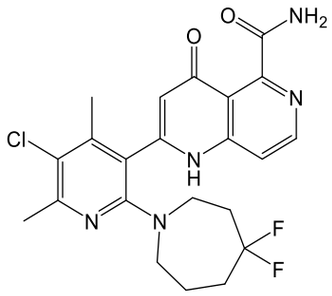
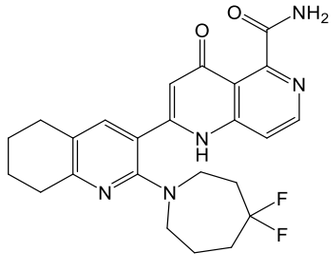
 2-[5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)-4-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)-4-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4,5-diona	 2-[5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

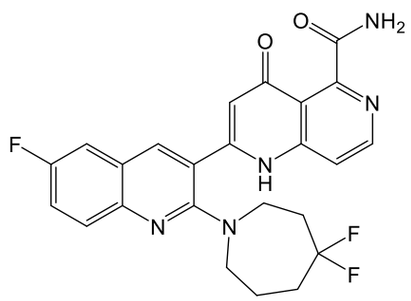
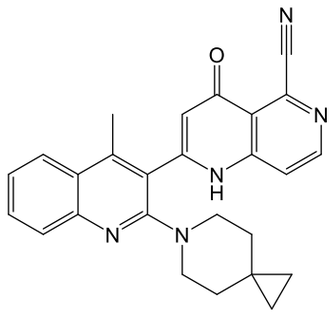
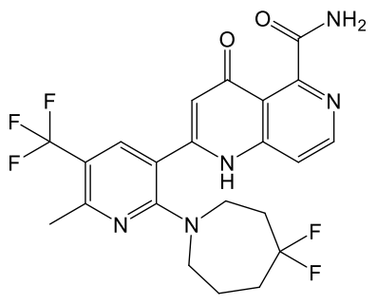
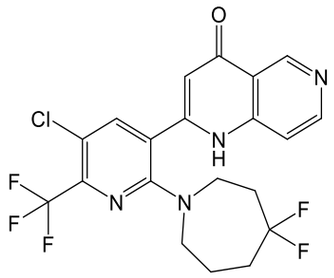
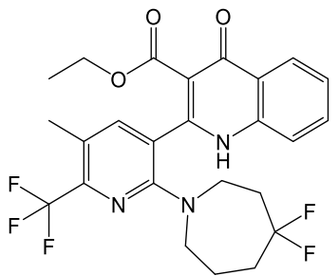
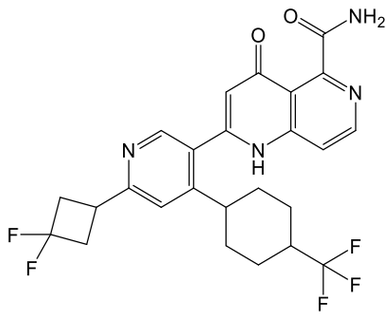
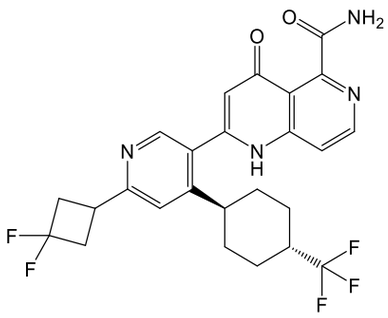
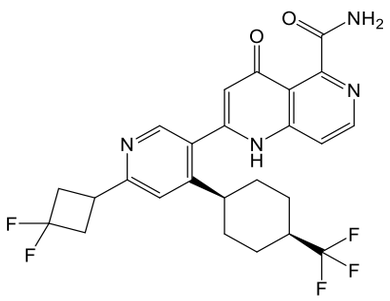
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	 6-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-8-oxo-5H-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo
 6-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-8-oxo-5H-1,5-naftiridin-2-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

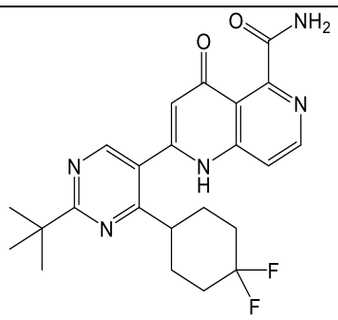
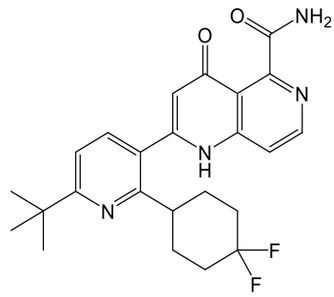
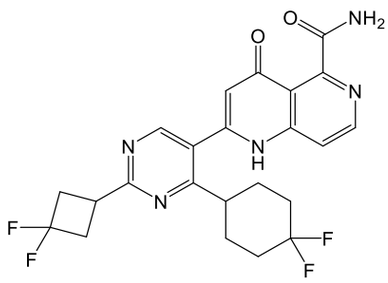
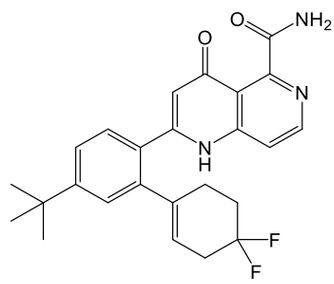
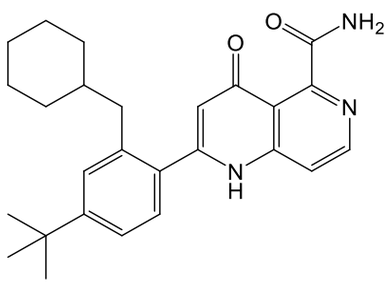
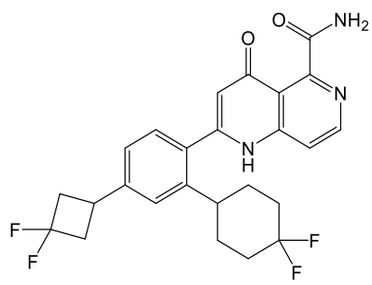
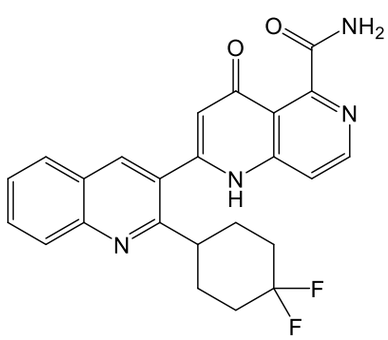
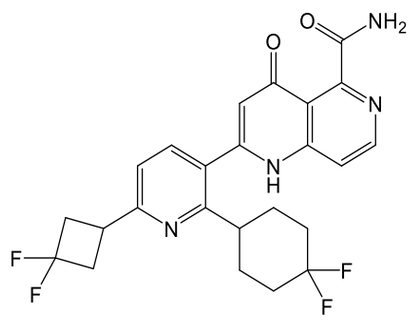
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5,7-dimetoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-7-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona

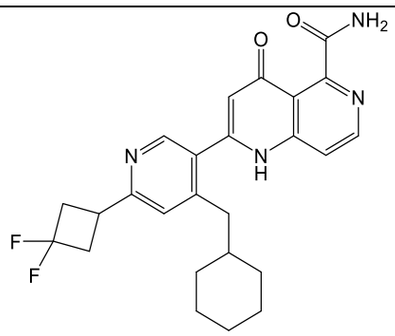
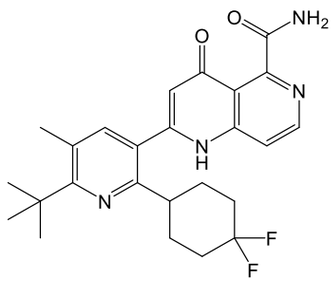
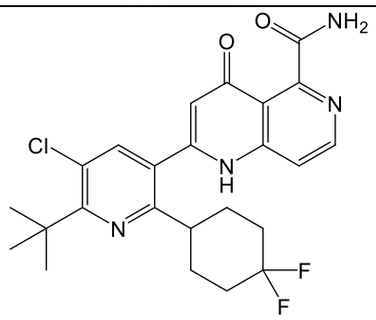
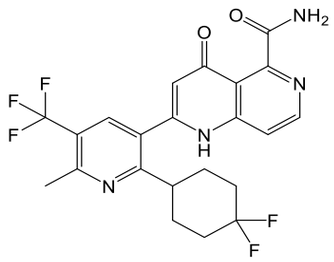
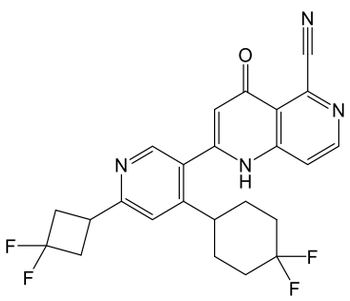
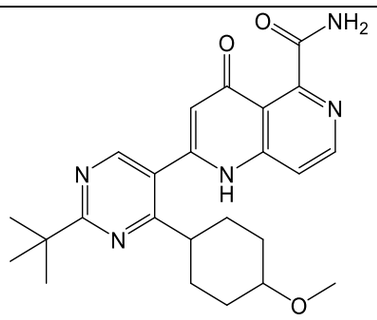
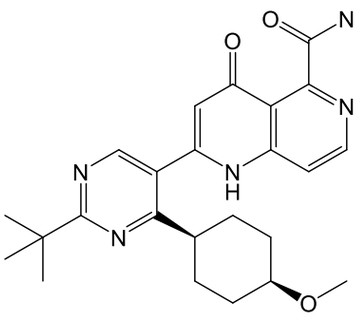
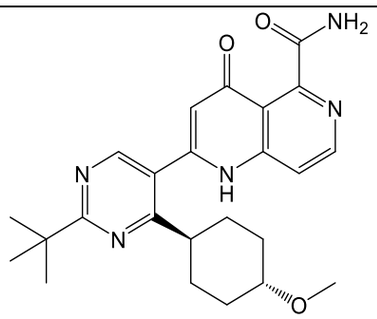
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-7-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metil-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

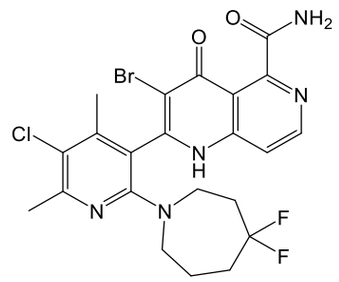
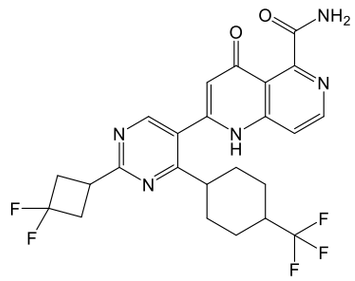
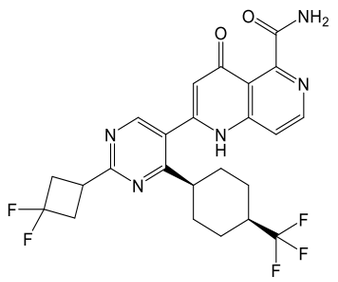
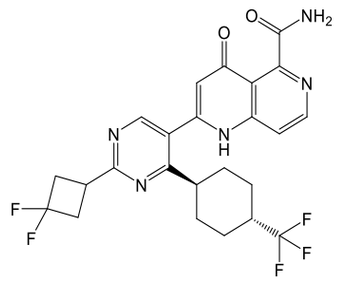
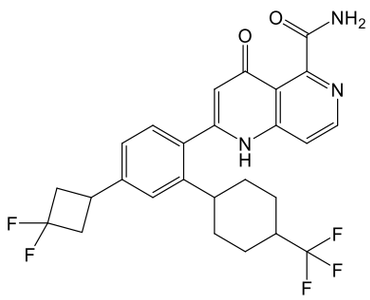
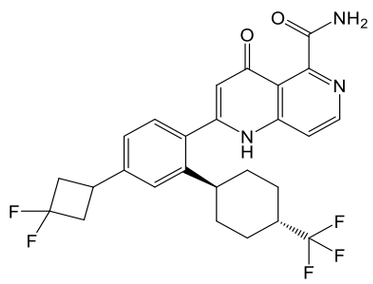
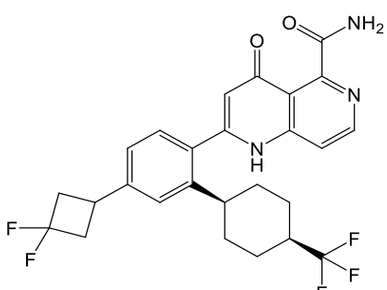
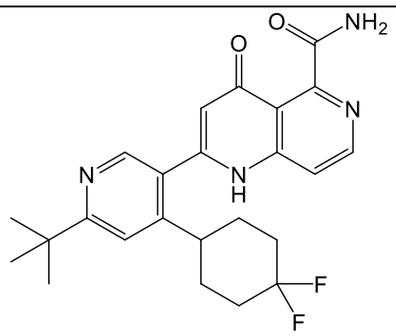
 2-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-7-fluoro-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-4-metil-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

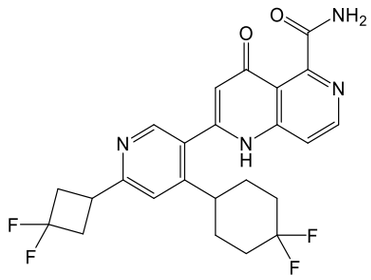
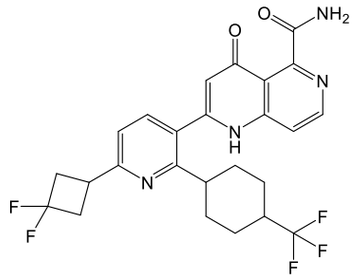
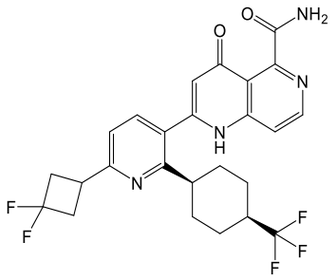
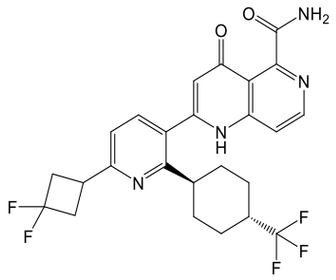
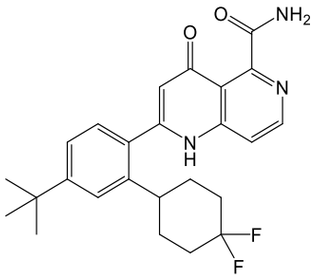
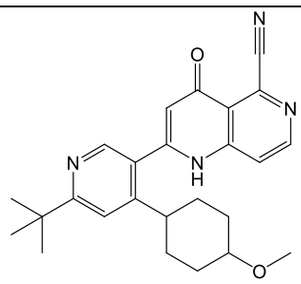
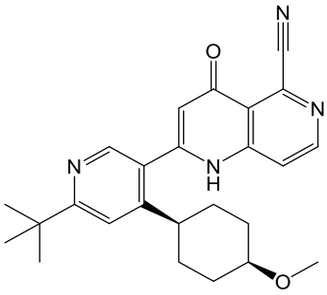
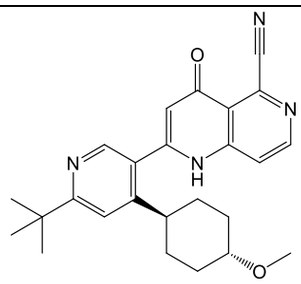
 2-[6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-*terc*-butil-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

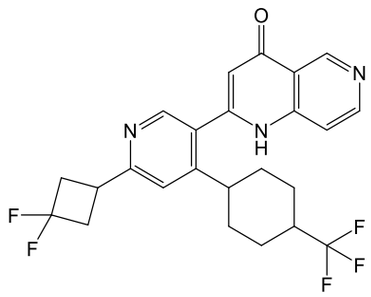
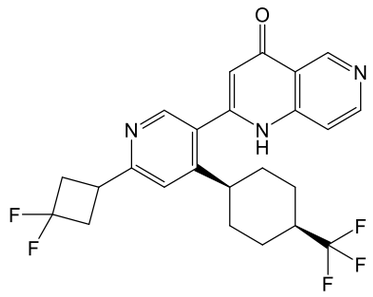
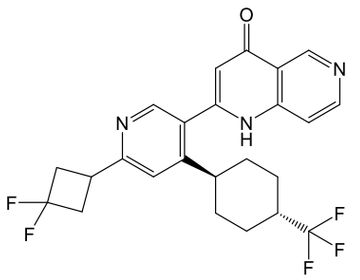
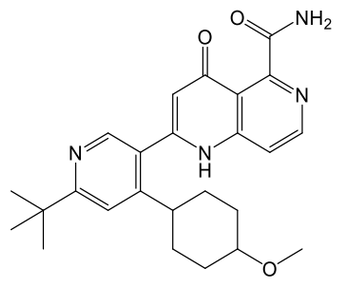
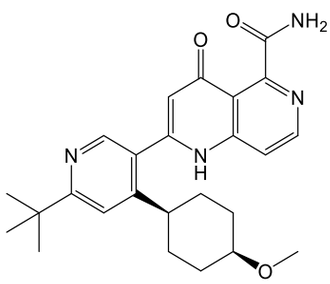
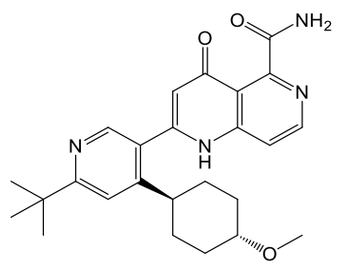
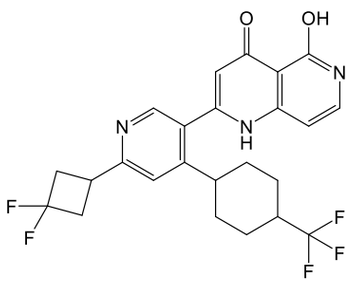
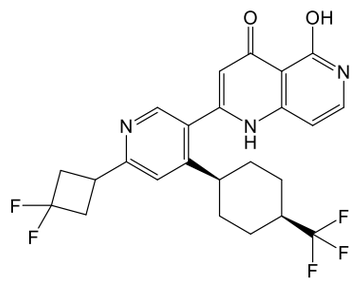
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-fluoro-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-4-metil-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-quinolina-3-carboxilato de etilo	 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-((1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-((1*s*,4*s*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (isómero cis)

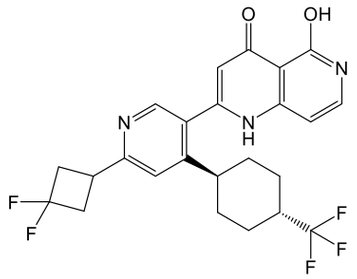
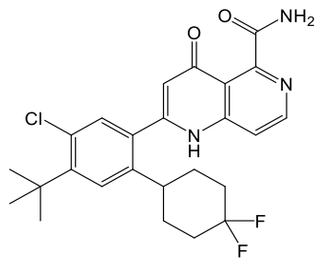
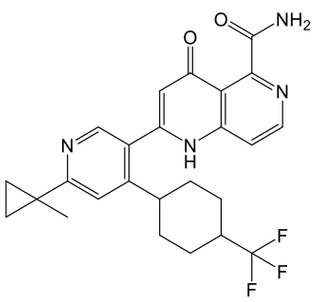
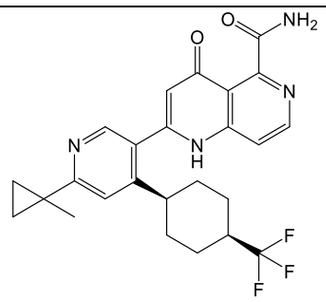
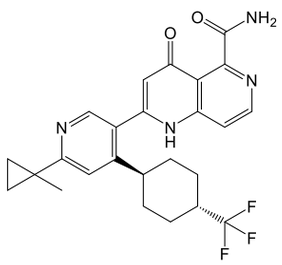
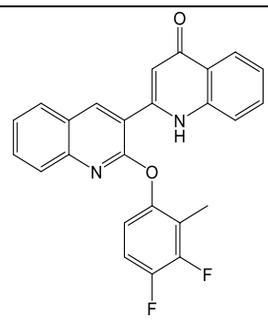
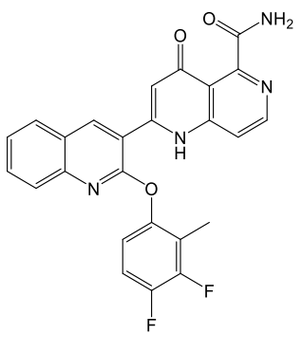
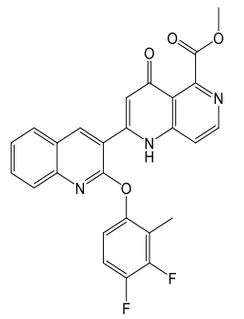
 2-[2-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[4-*terc*-butil-2-(ciclohexilmetil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

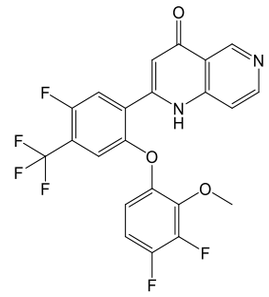
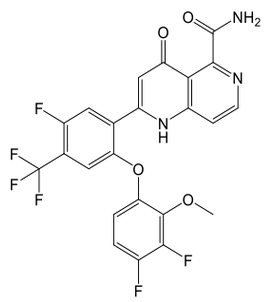
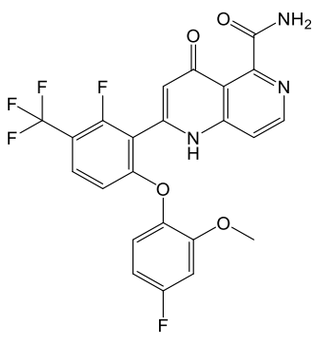
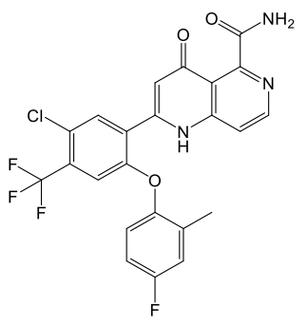
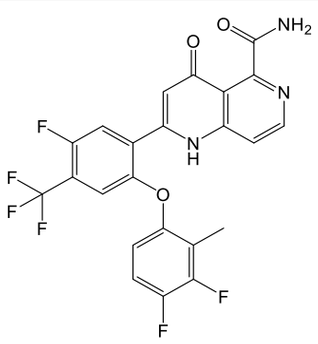
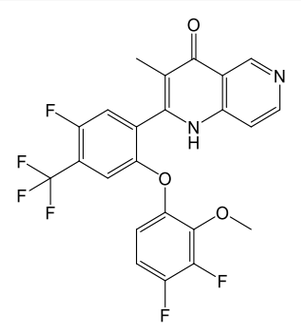
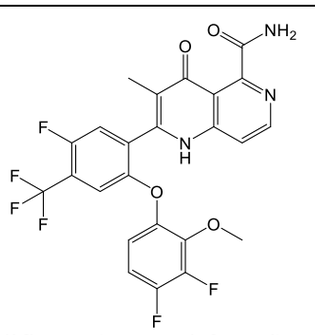
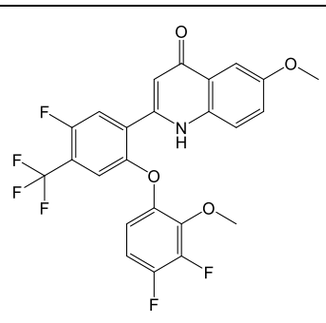
 2-[4-(ciclohexilmetil)-6-(3,3-difluorociclobutil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	 2-[2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-*terc*-butil-4-((1*s*,4*s*)-4-metoxiciclohexil)pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-*terc*-butil-4-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

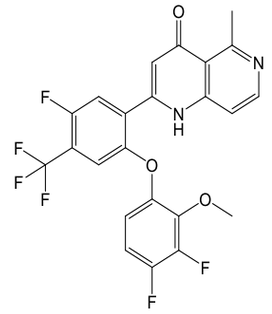
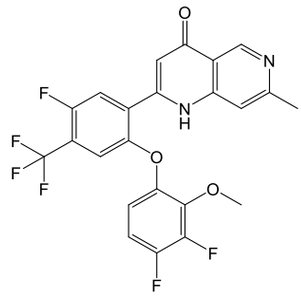
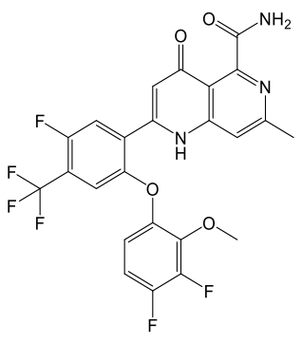
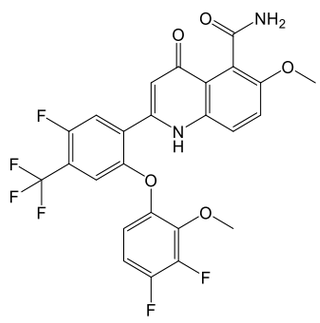
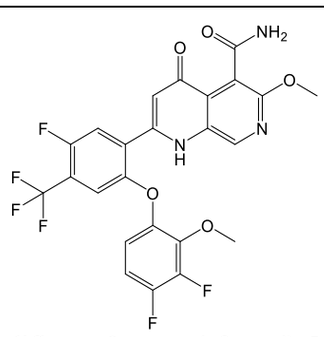
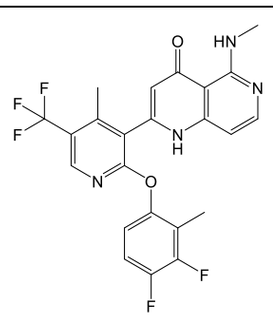
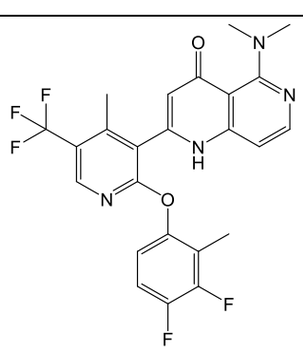
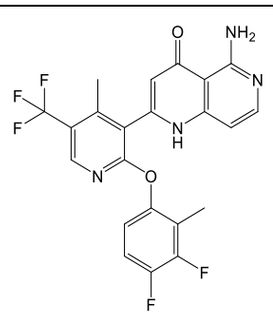
 3-bromo-2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,3-difluorociclobutil)-4-((1*s*,4*s*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,3-difluorociclobutil)-4-((1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-((1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-((1*s*4*s*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

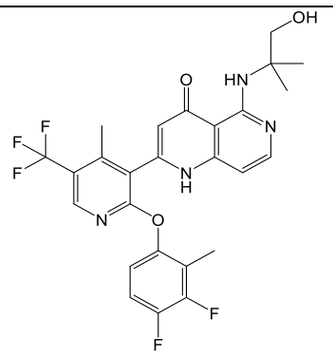
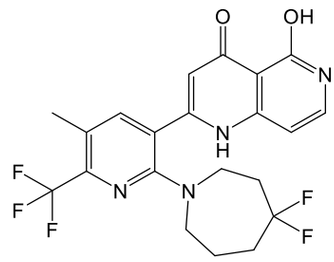
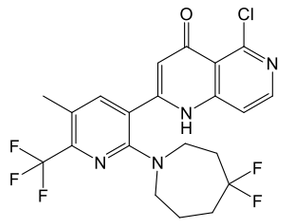
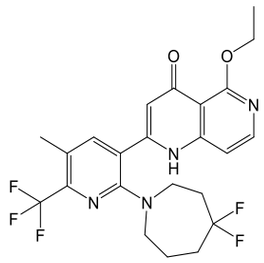
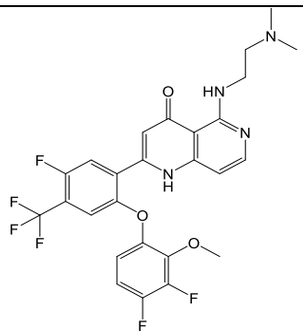
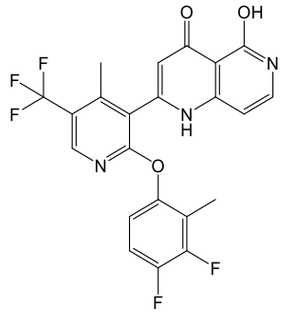
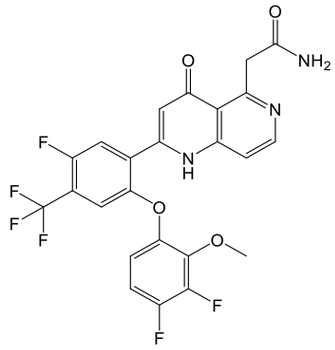
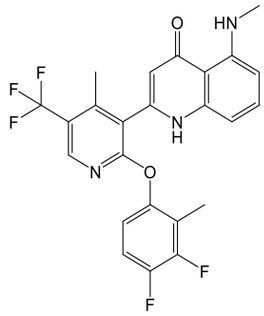
 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-2-((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-2-((1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo
 2-[6-*terc*-butil-4-((1*s*,4*s*)-4-metoxiciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	 2-[6-*terc*-butil-4-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo

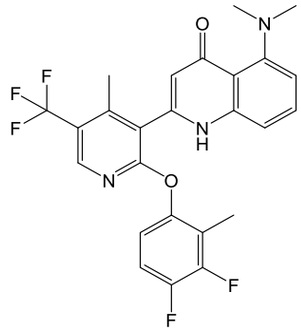
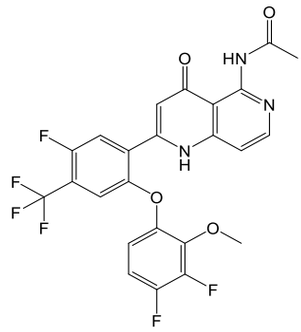
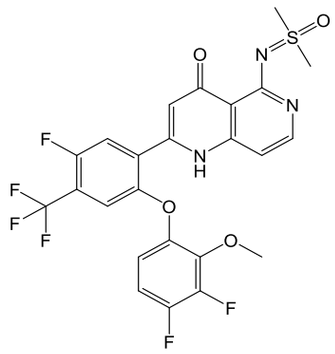
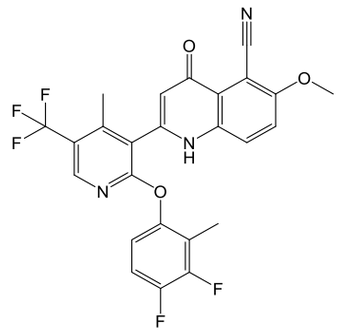
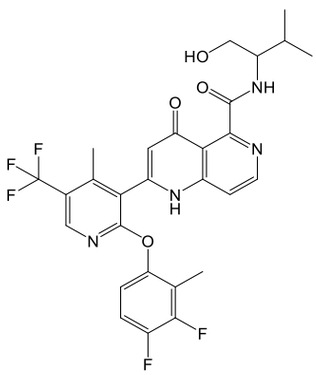
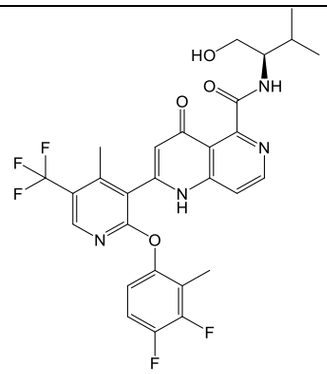
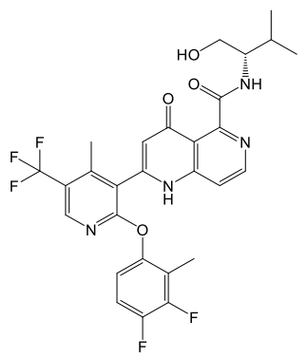
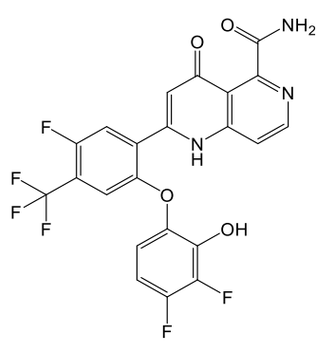
 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-((1*s*,4*s*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-((1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[6-*terc*-butil-4-((1*s*,4*s*)-4-metoxiciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-*terc*-butil-4-((1*r*,4*r*)-4-metoxiciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-((1*s*,4*s*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

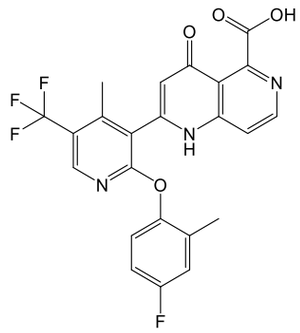
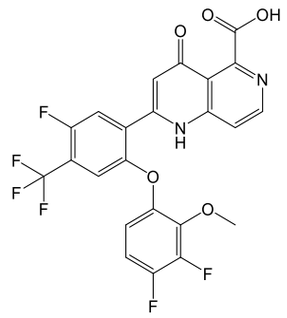
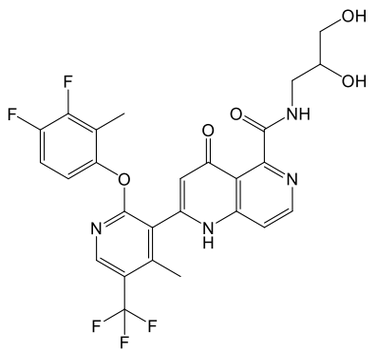
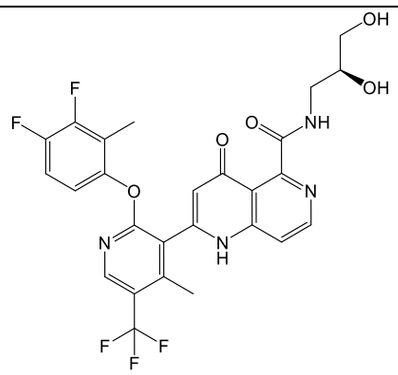
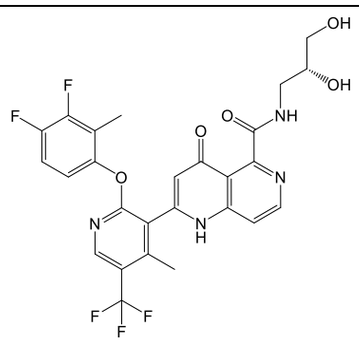
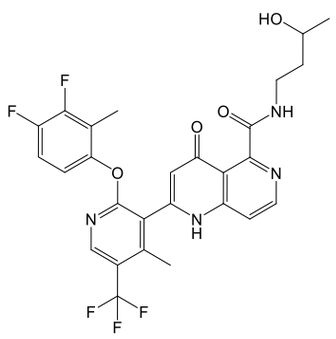
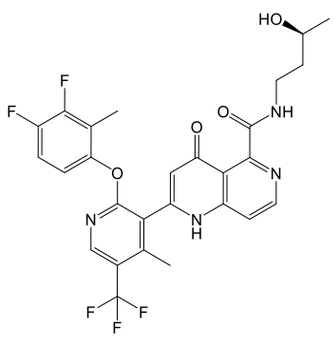
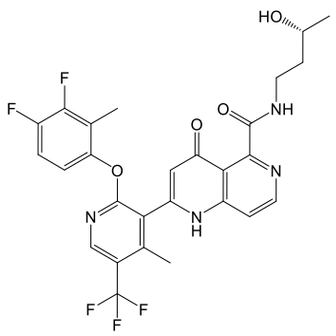
 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-((1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[6-(1-metilciclopropil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-(1-metilciclopropil)-4-((1*s*,4*s*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[6-(1-metilciclopropil)-4-((1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxilato de metilo

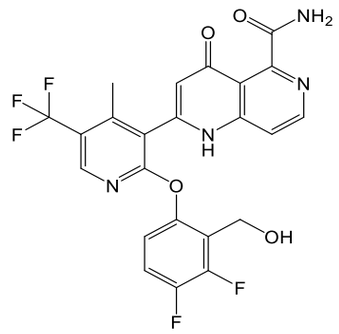
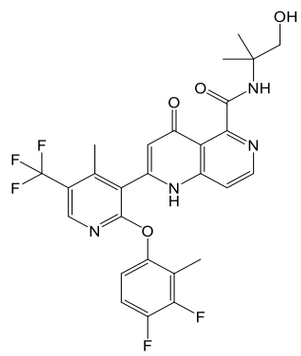
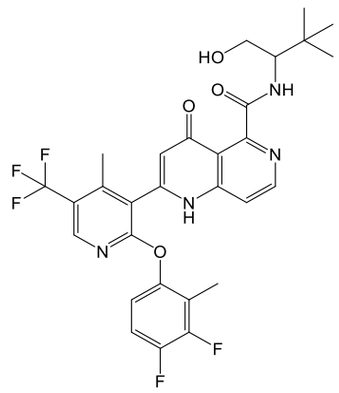
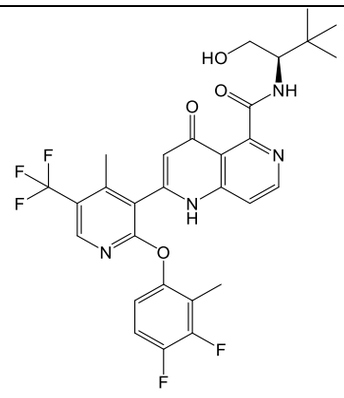
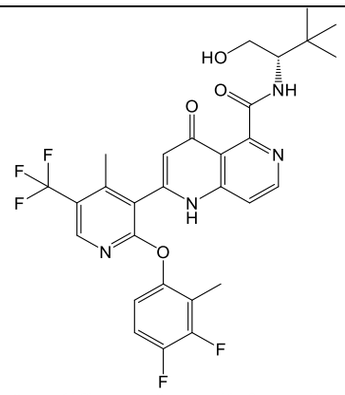
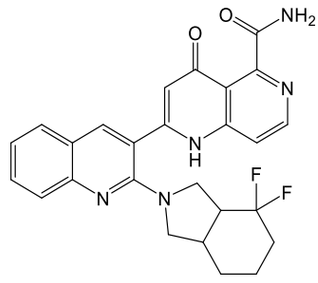
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-fluoro-6-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona

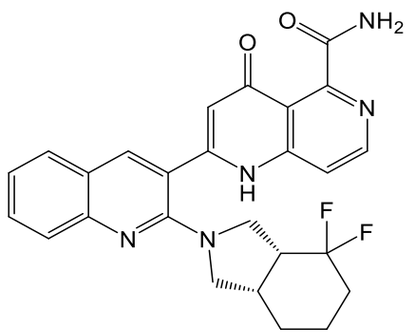
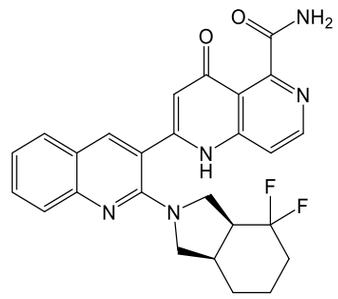
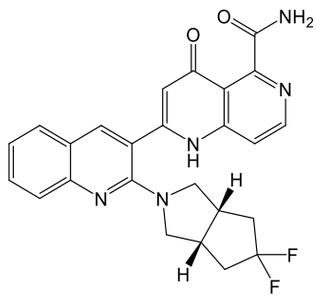
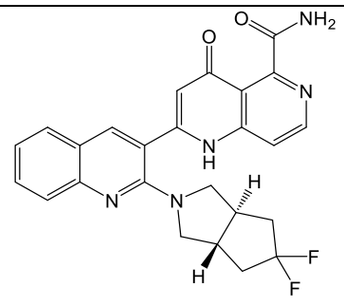
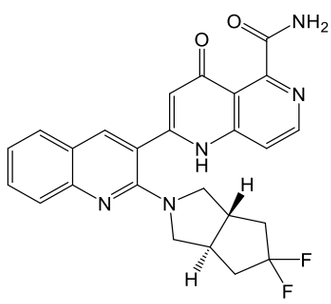
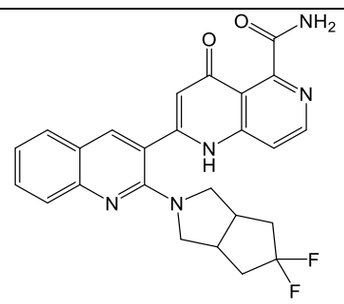
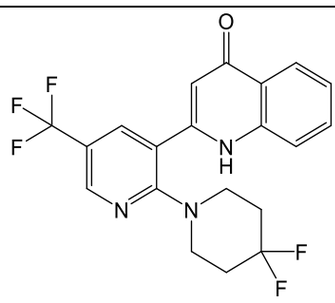
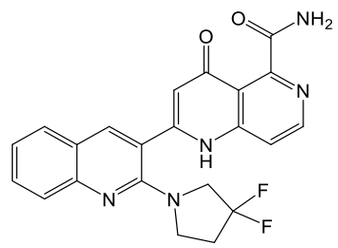
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-1,7-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(metilamino)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(dimetilamino)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 5-amino-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

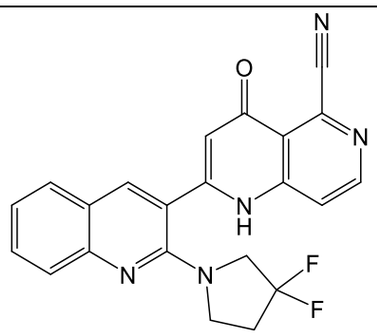
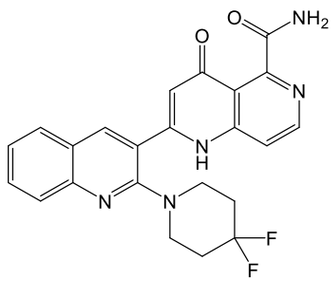
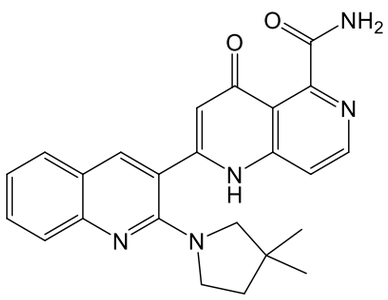
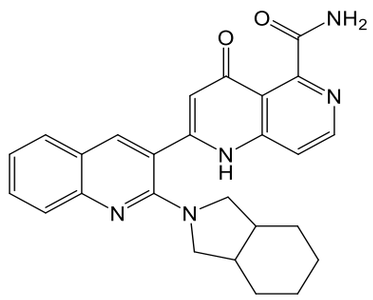
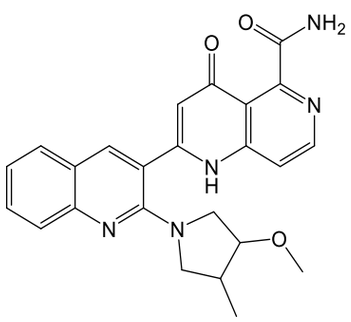
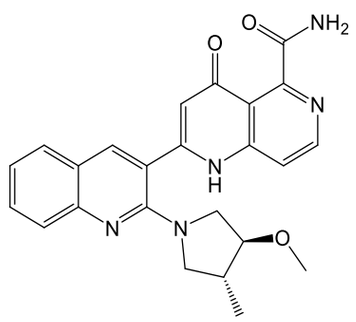
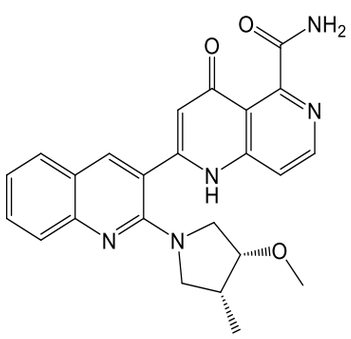
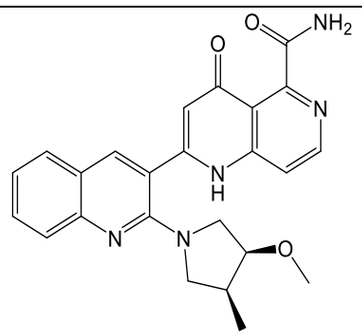
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)amino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 5-cloro-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-etoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)etilamino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]acetamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(metilamino)-1*H*-quinolin-4-ona

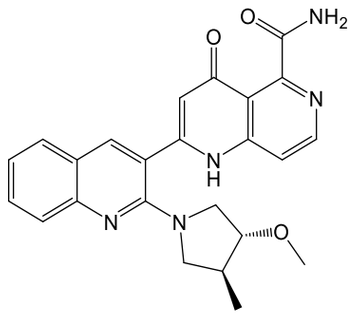
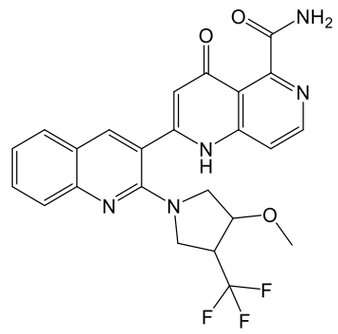
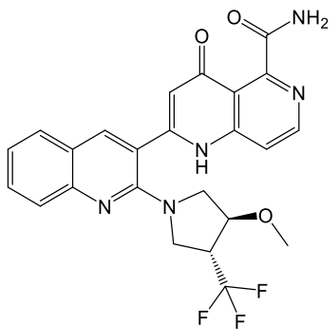
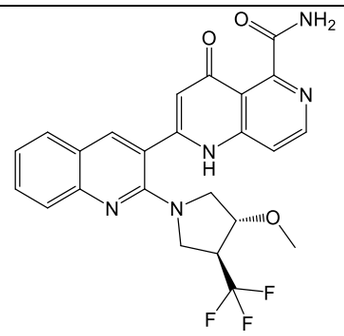
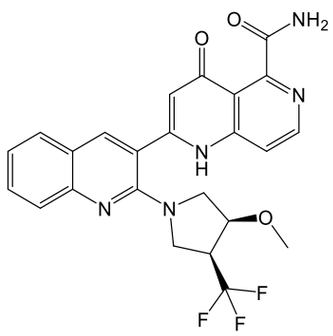
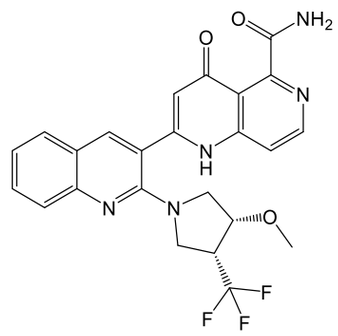
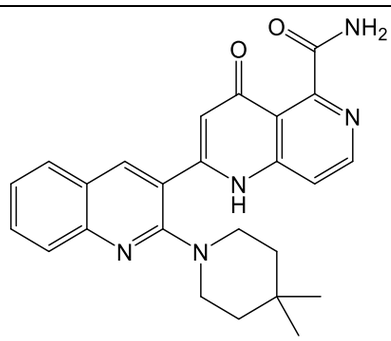
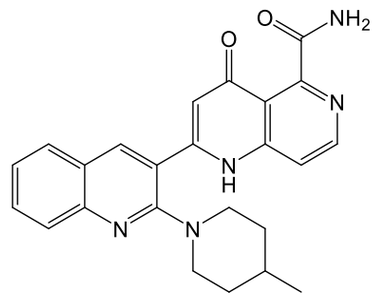
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(dimetilamino)-1*H*-quinolin-4-ona	 N-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]acetamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[[dimetil(oxo)-λ6-sulfanilideno]amino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[1-(hidroximetil)-2-metil-propil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

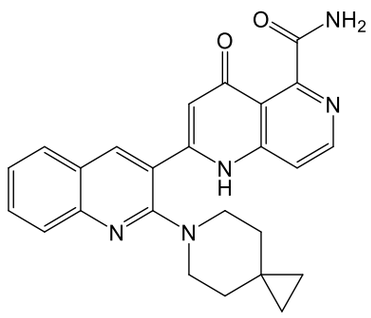
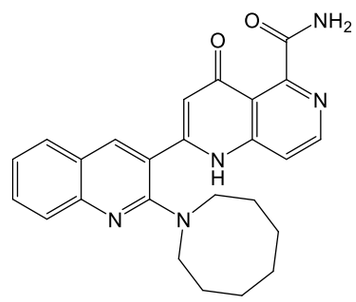
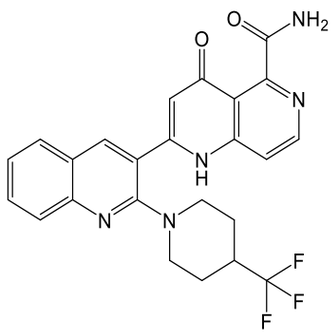
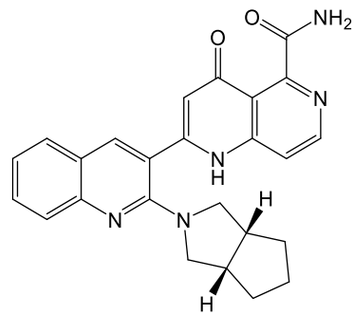
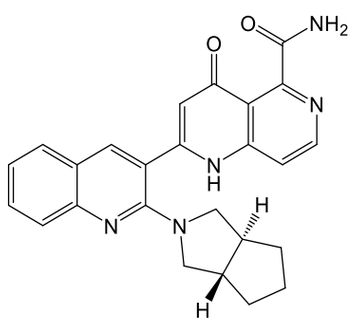
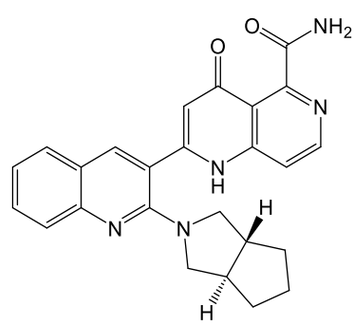
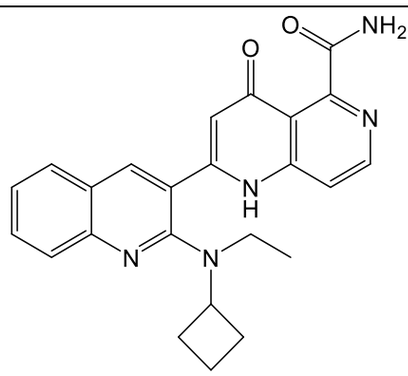
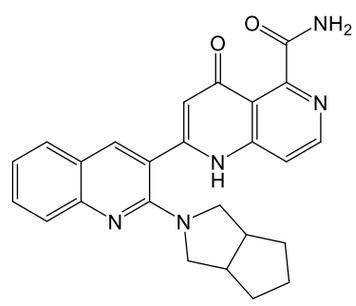
 ácido 2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico	 ácido 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[2,3-dihidroxipropil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-(3-hidroxibutil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 (*S*)-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-(3-hidroxibutil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 (*R*)-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-(3-hidroxibutil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

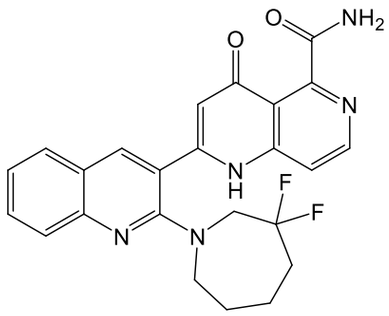
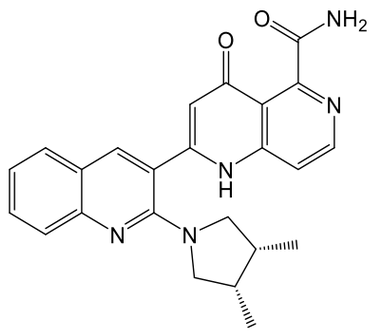
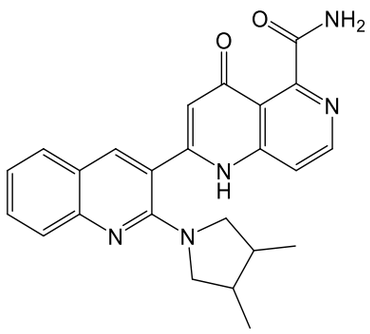
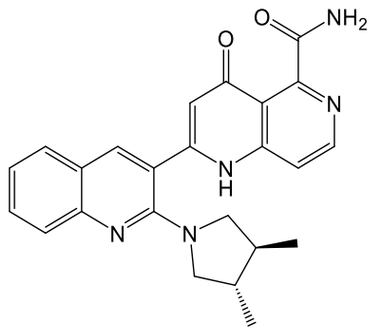
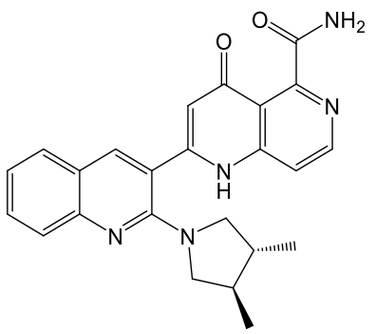
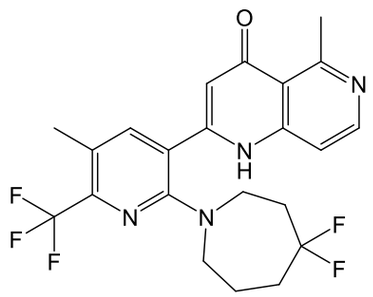
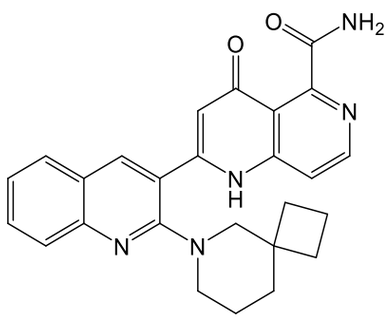
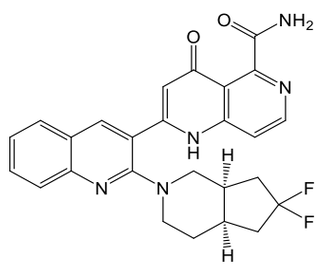
 2-[2-[3,4-difluoro-2-(hidroximetil)fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 (*R*)-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 (*S*)-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

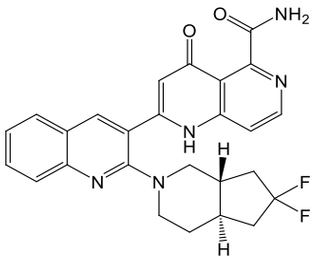
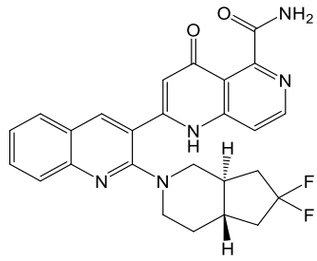
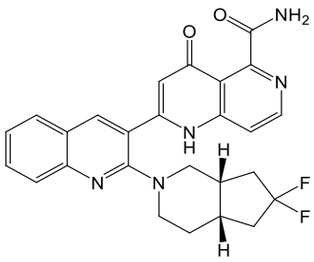
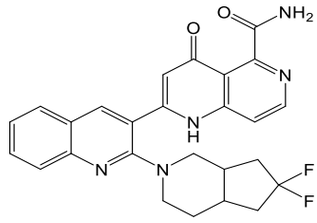
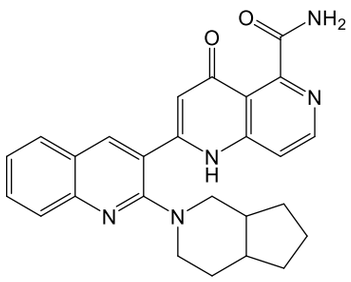
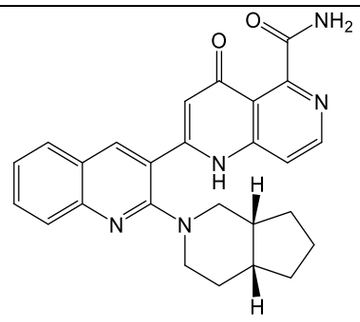
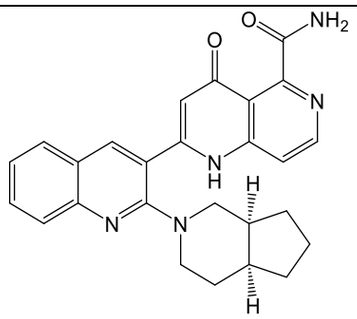
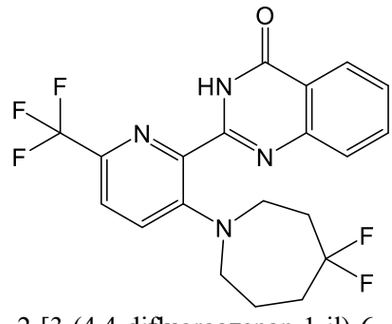
 2-[2-((3a*R*,7a*S*)-7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-((3a*S*,7a*R*)-7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-5,5-difluoro-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(3a*R*,6a*R*)-5,5-difluoro-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[(3a*S*,6a*S*)-5,5-difluoro-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[5,5-difluoro-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

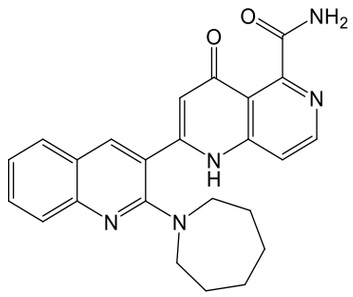
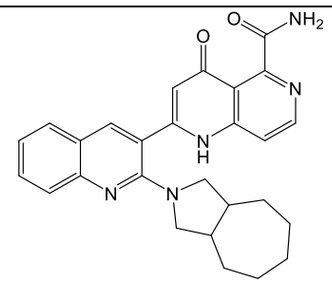
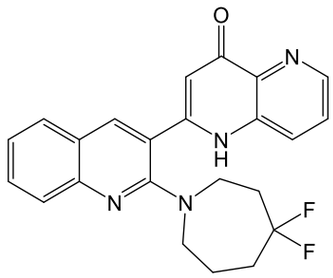
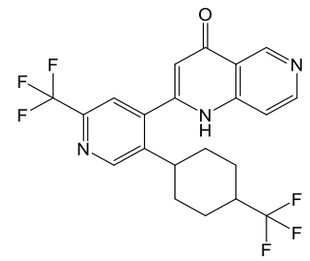
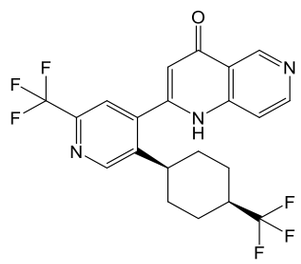
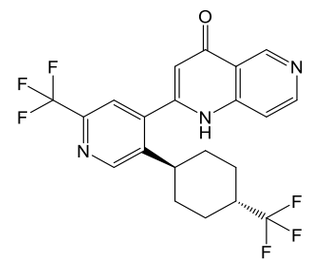
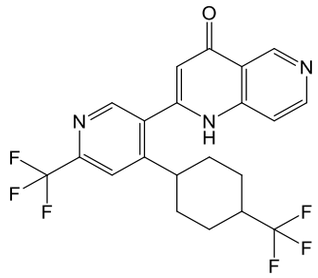
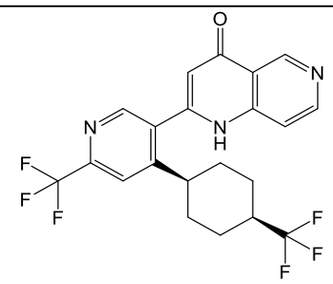
 2-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	 2-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidroisoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[3-metoxi-4-metil-pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(3*S*,4*R*)-3-metoxi-4-metil-pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[(3*S*,4*S*)-3-metoxi-4-metil-pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(3*R*,4*R*)-3-metoxi-4-metil-pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

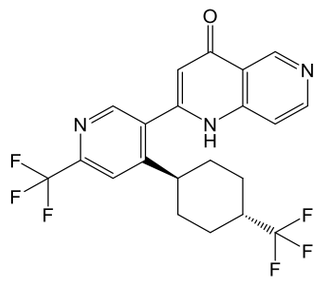
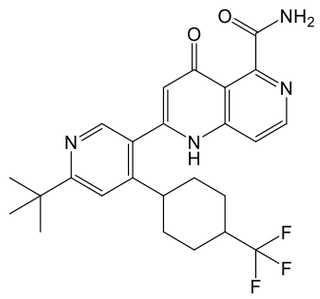
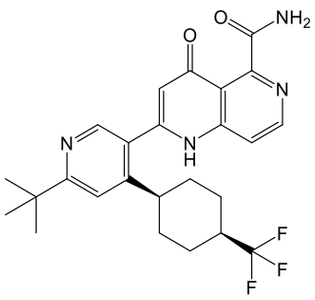
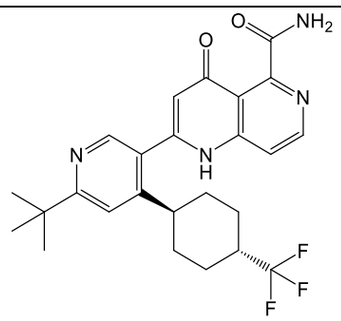
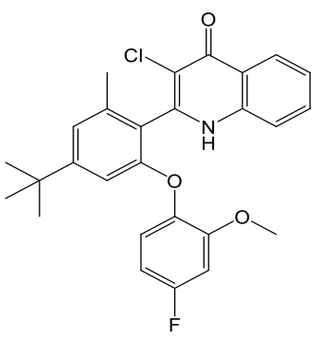
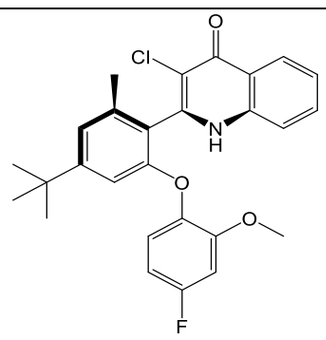
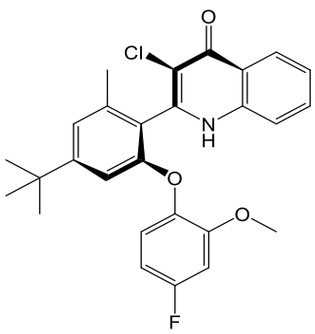
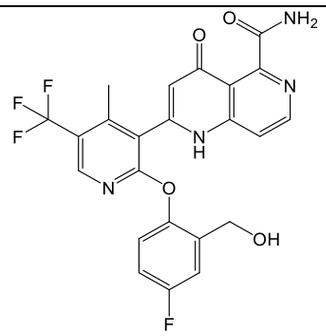
 2-[2-[(3*R*,4*S*)-3-metoxi-4-metil-pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[(3*S*,4*R*)-3-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(3*R*,4*S*)-3-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[(3*S*,4*S*)-3-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(3*R*,4*R*)-3-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4-metil-1-piperidil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

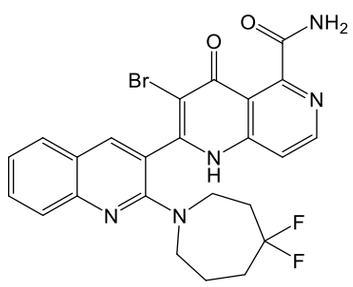
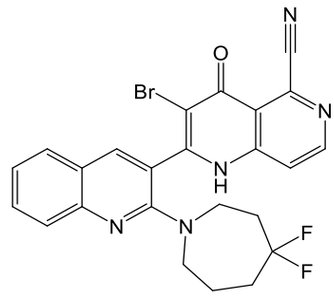
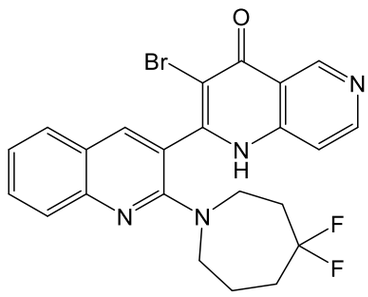
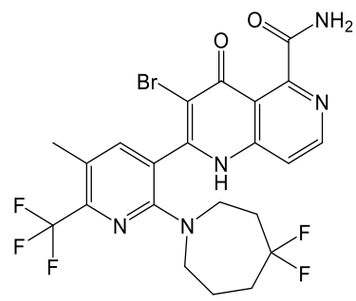
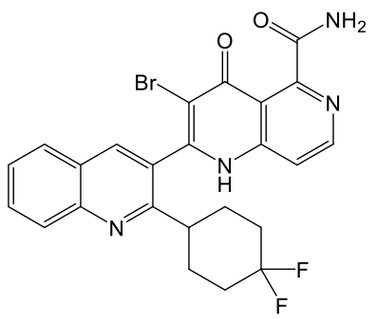
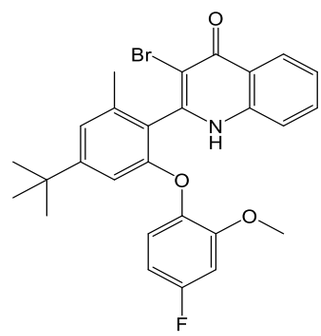
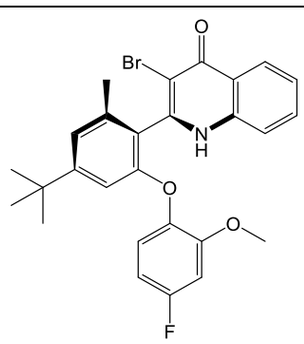
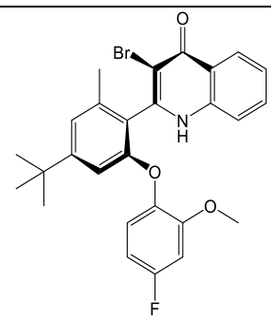
 2-[2-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(azocan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 4-oxo-2-[2-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[(3a*R*,6a*R*)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(3a*S*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[ciclobutil(etil)amino]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

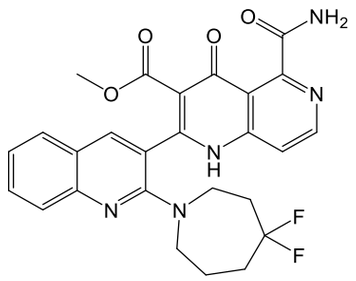
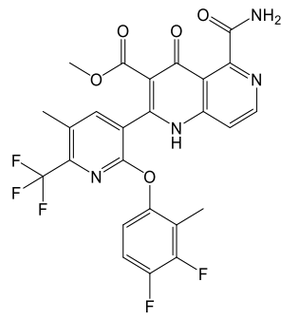
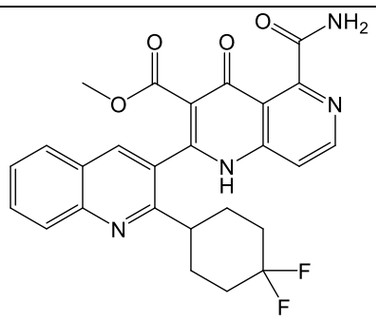
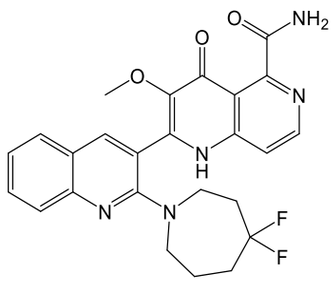
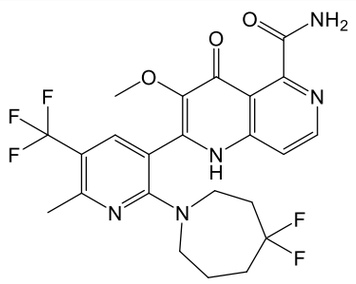
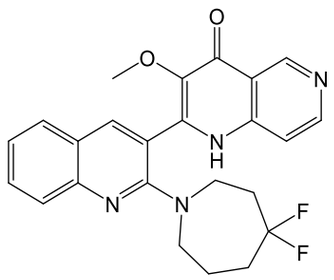
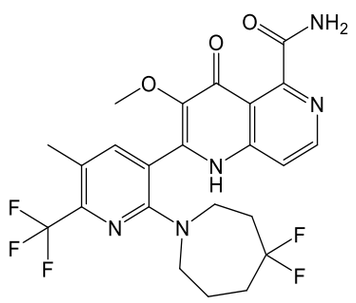
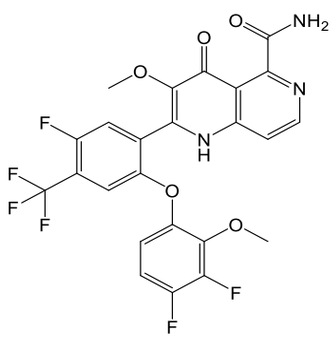
 2-[2-(3,3-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(3*R*,4*S*)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(3*R*,4*R*)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[(3*S*,4*S*)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(6-azaespiro[3,5]nonan-6-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(4a*S*,7a*R*)-6,6-difluoro-3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]piridin-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

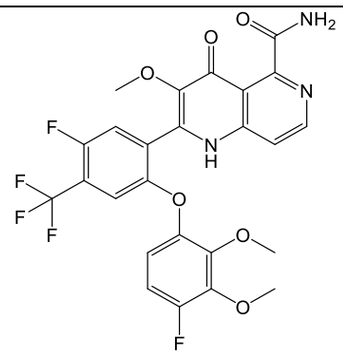
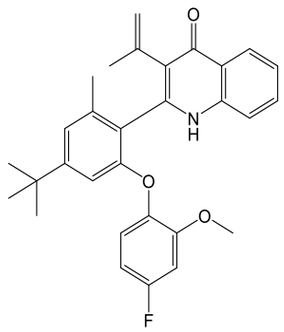
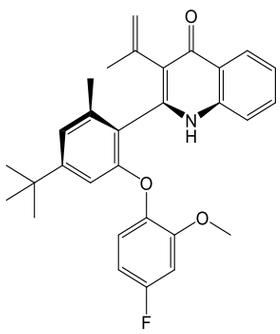
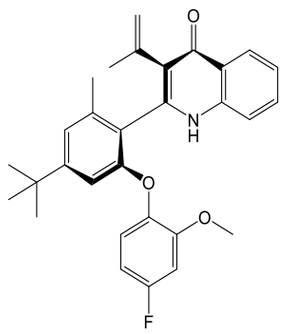
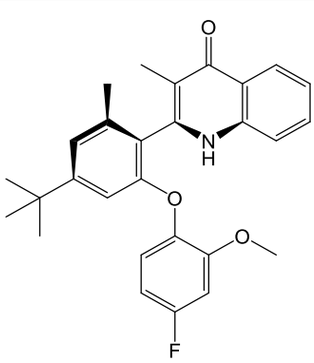
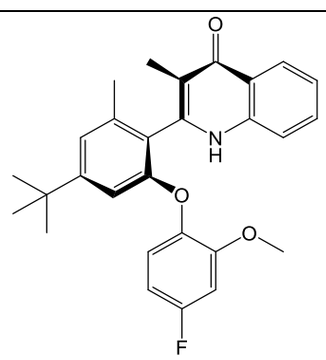
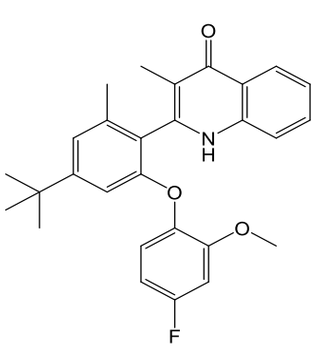
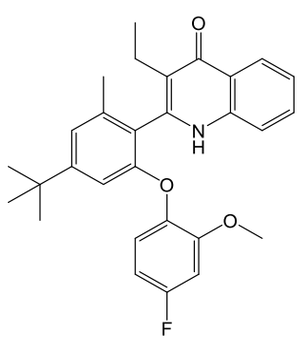
 2-[2-[(4a*S*,7a*S*)-6,6-difluoro-3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]piridin-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(4a*R*,7a*R*)-6,6-difluoro-3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]piridin-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[(4a*R*,7a*S*)-6,6-difluoro-3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]piridin-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[6,6-difluoro-3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]piridin-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(1,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidrociclopenta[c]piridin-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-((4a*R*,7a*R*)-1,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidrociclopenta[c]piridin-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-((4a*S*,7a*S*)-1,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidrociclopenta[c]piridin-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[3-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-2-piridil]-3*H*-quinazolin-4-ona

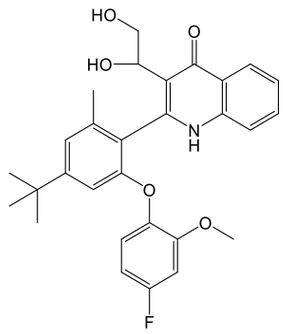
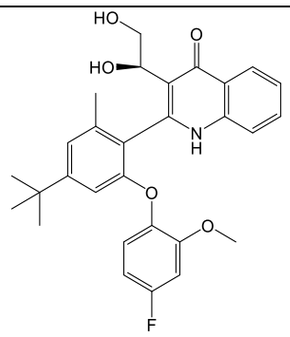
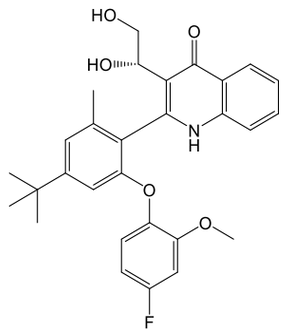
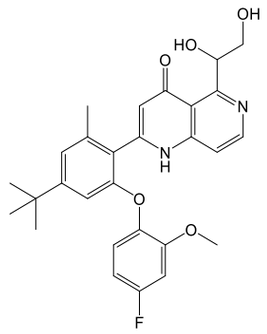
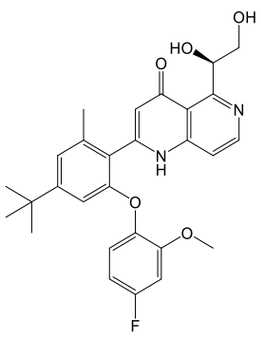
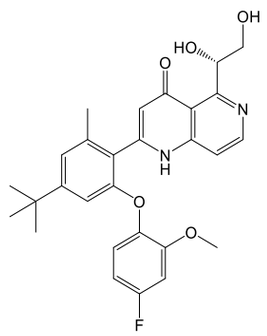
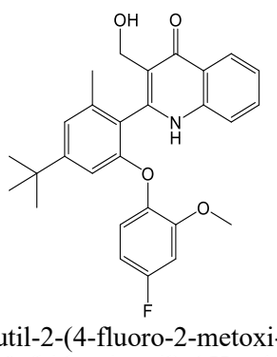
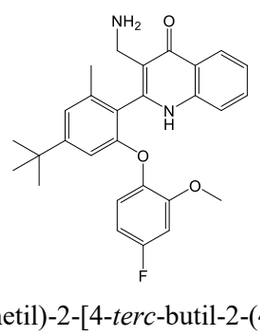
 2-[2-(azepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,3a,4,5,6,7,8,8a-octahidro-1*H*-ciclohepta[c]pirrol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	 2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(trifluorometil)-5-((1*s*,4*s*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-4-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(trifluorometil)-5-((1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-4-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[6-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[6-(trifluorometil)-4-((1*s*,4*s*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

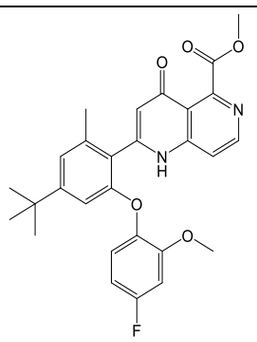
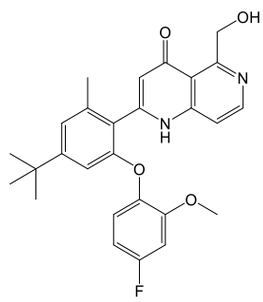
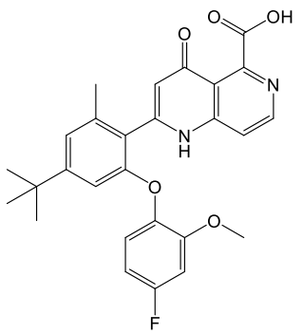
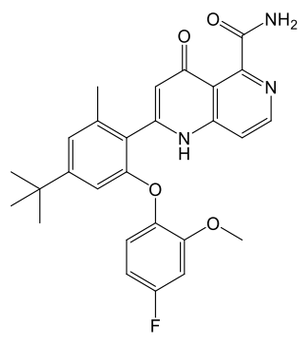
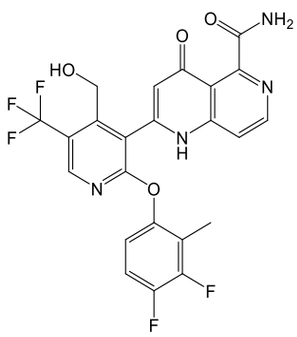
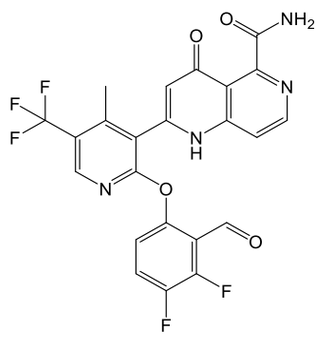
 2-[6-(trifluorometil)-4-((1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[6-*terc*-butil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[6-*terc*-butil-4-((1*S*,4*S*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-*terc*-butil-4-((1*R*,4*R*)-4-(trifluorometil)ciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-cloro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-cloro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-cloro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

 3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo
 3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 3-bromo-2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona

 5-carbamoil-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo	 5-carbamoil-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo
 5-carbamoil-2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-3-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

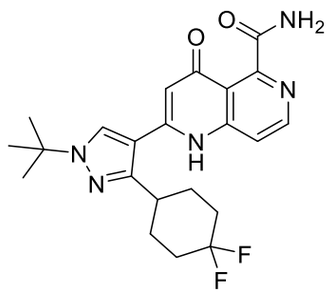
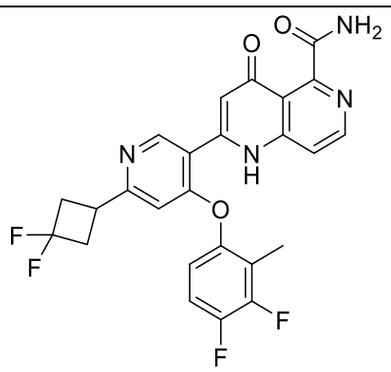
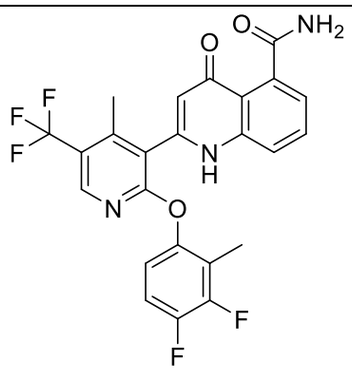
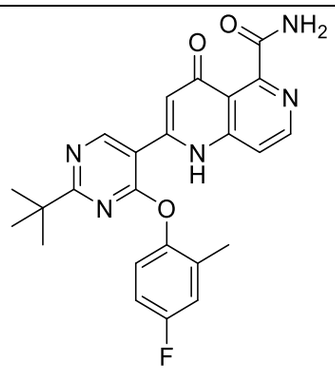
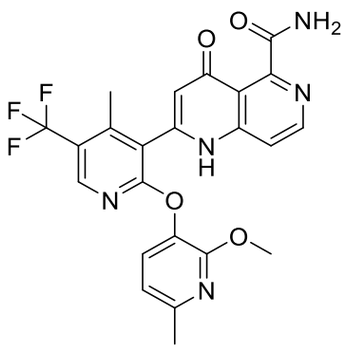
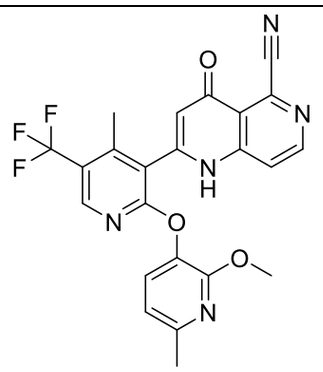
 2-[5-fluoro-2-(4-fluoro-2,3-dimetoxi-fenoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-isopropenil-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-isopropenil-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-isopropenil-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-etil-1*H*-quinolin-4-ona

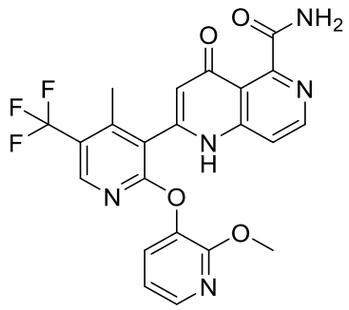
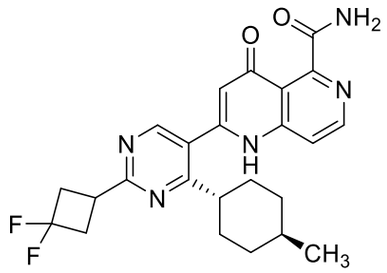
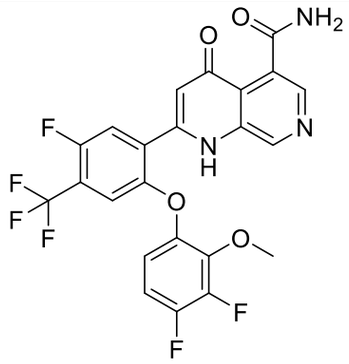
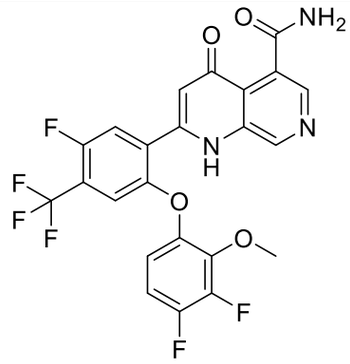
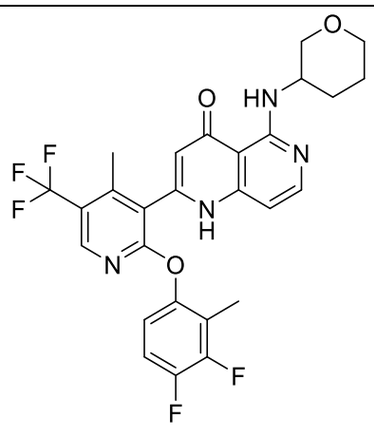
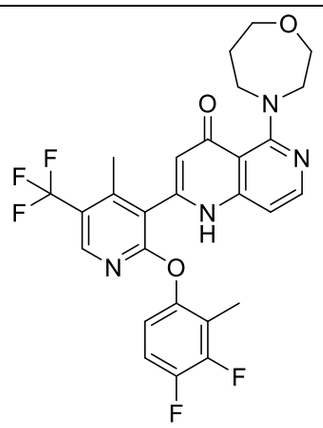
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-quinolin-4-ona	 (*R*)-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-quinolin-4-ona
 (*S*)-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 (*R*)-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 (*S*)-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-(hidroximetil)-1*H*-quinolin-4-ona	 3-(aminometil)-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona

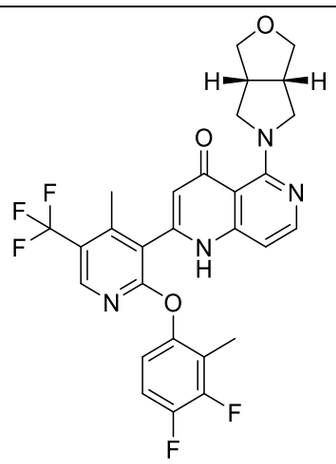
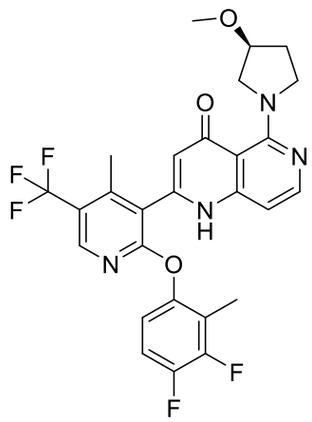
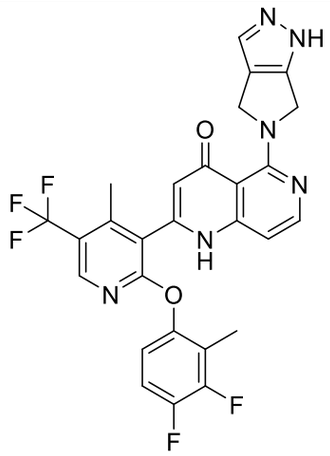
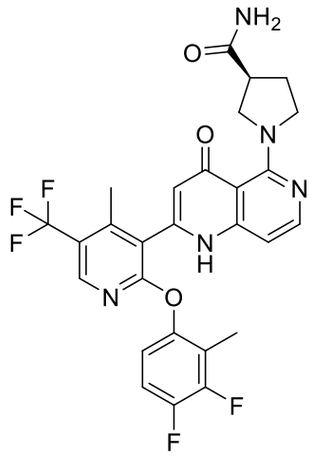
 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxilato de metilo	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-(hidroximetil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 ácido 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico	 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-formil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

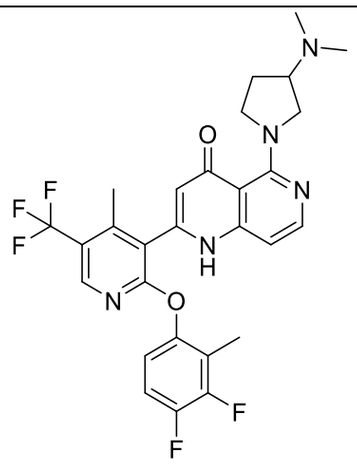
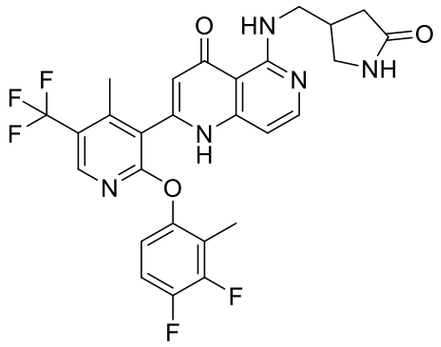
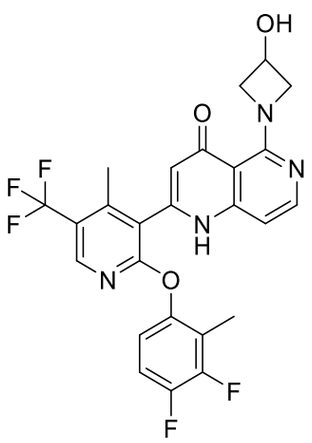
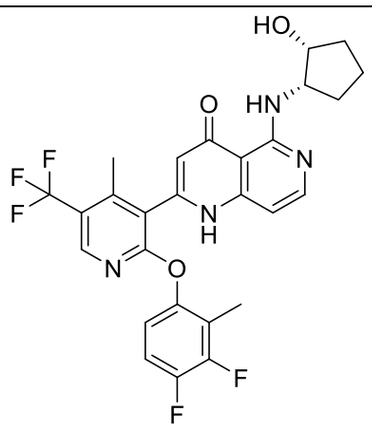
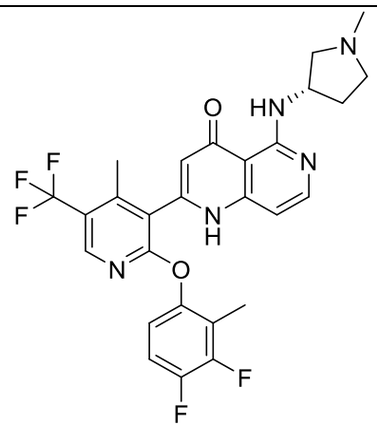
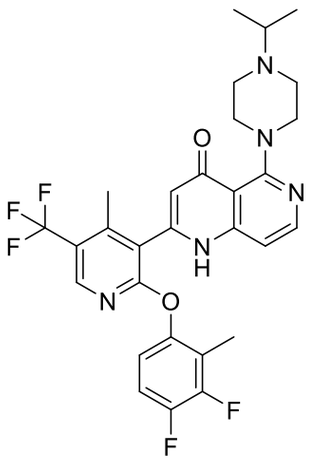
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla B, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla B, es decir, el compuesto en forma no salina.

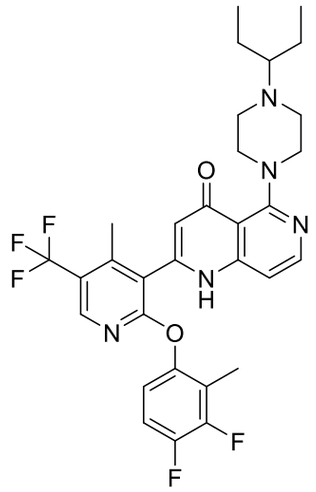
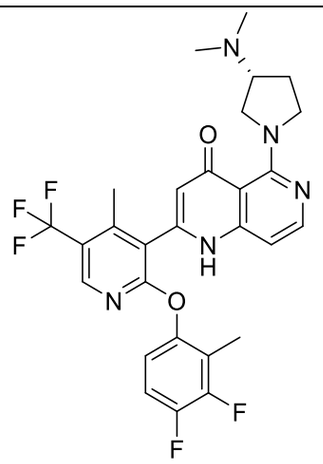
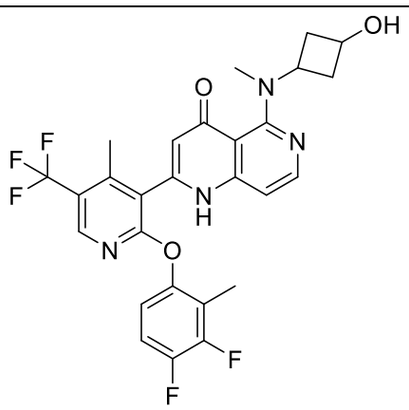
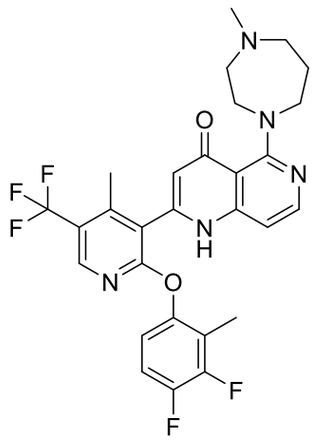
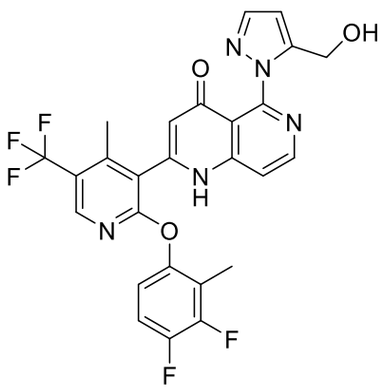
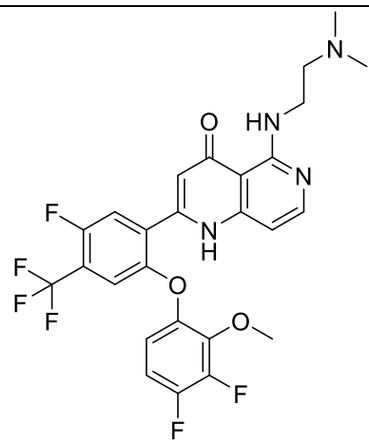
Tabla B. Estructuras y nombres compuestos.

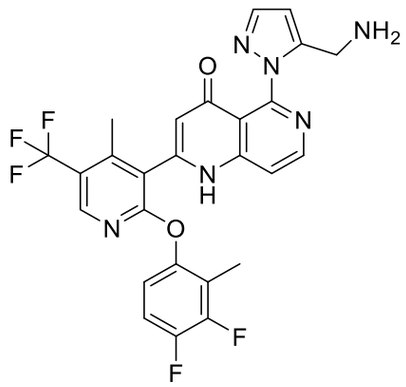
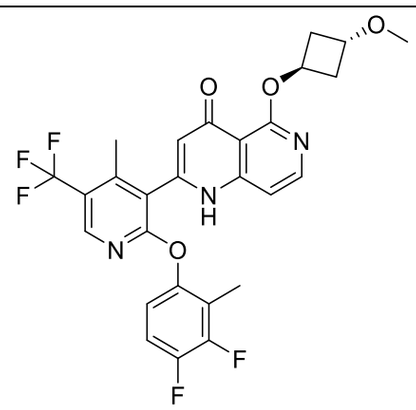
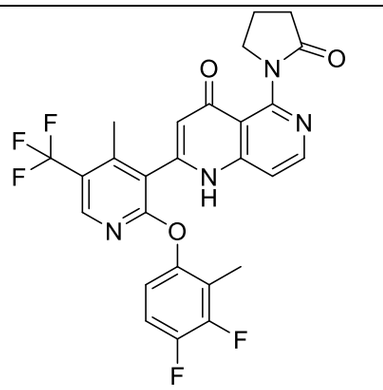
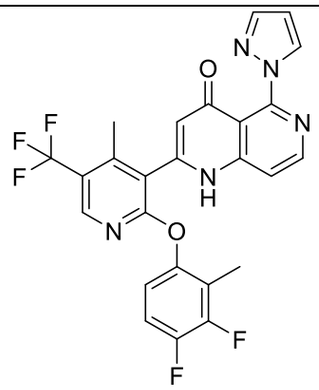
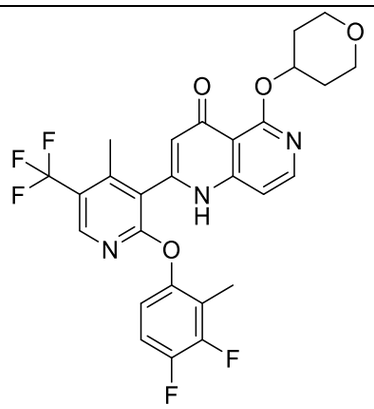
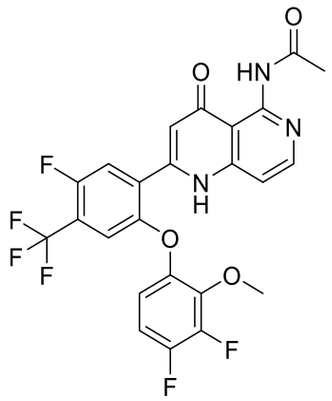
 2-[1-terc-butil-3-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-4-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1H-quinolina-5-carboxamida	 2-[2-terc-butil-4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)pirimidin-5-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-[(2-metoxi-6-metil-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-[(2-metoxi-6-metil-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo

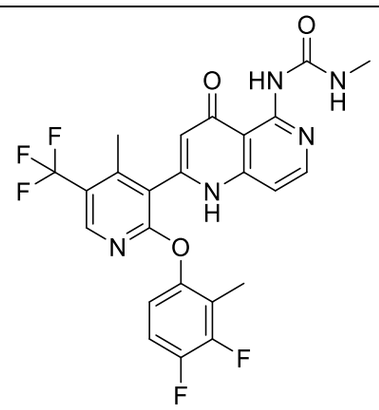
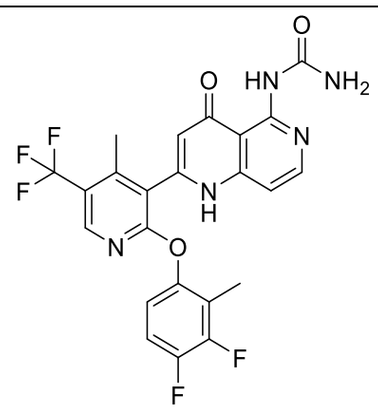
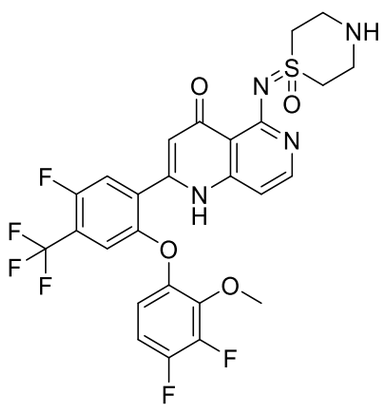
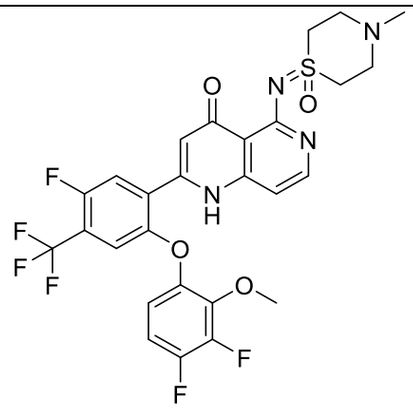
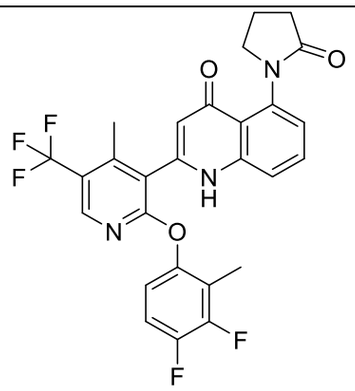
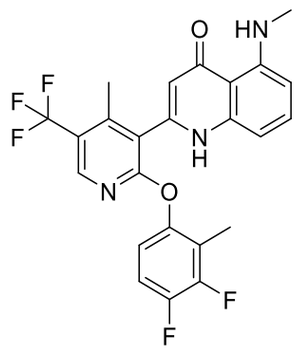
 2-[2-[(2-metoxi-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4-metilciclohexil)pirimidin-5-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida (isómero trans)
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo- 1H-1,7-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(1H-tetrazol-5-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(tetrahidropiran-3-ilamino)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona

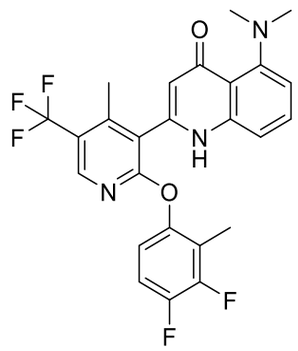
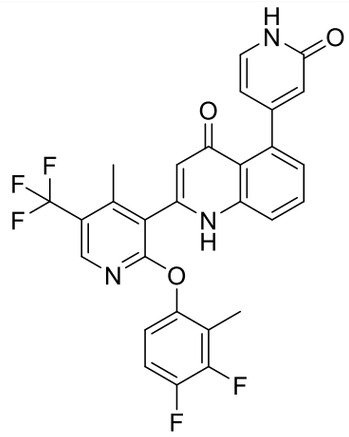
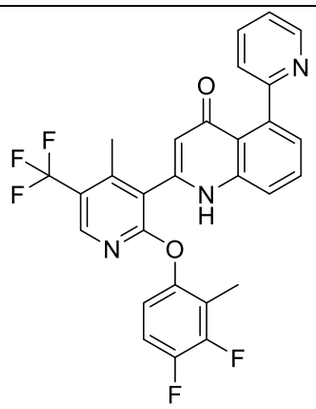
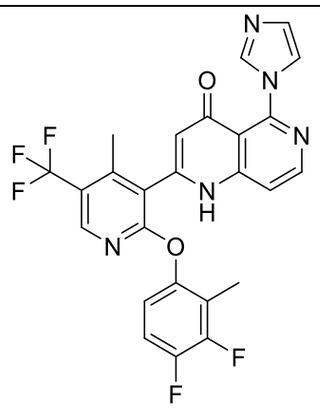
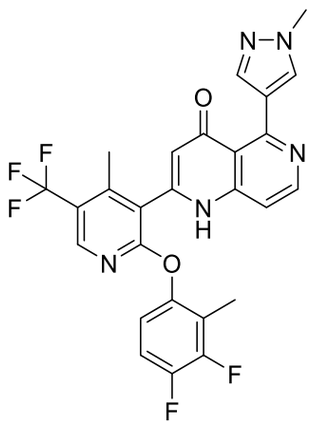
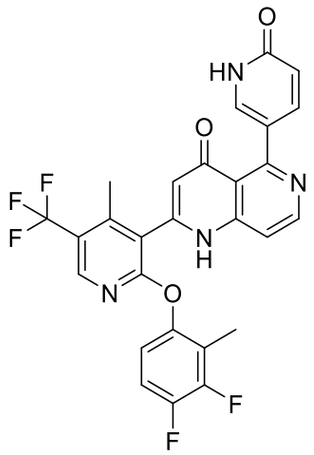
	
5-[(3aS,6aR)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il]-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-1,6-naftiridin-4-ona	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1H-1,6-naftiridin-4-ona
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(4,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	(3S)-1-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-il]pirrolidina-3-carboxamida

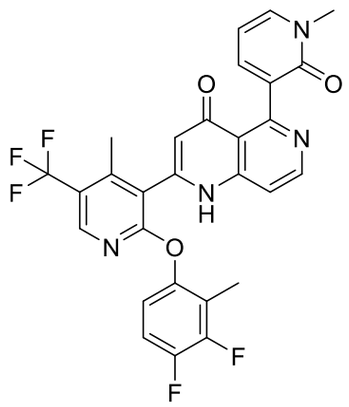
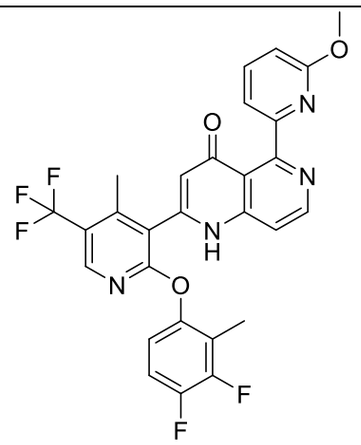
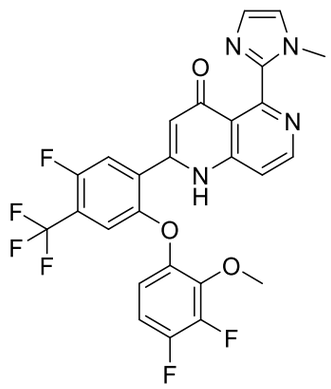
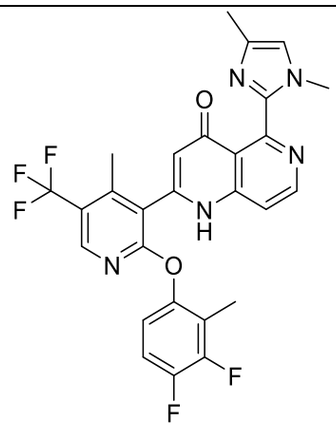
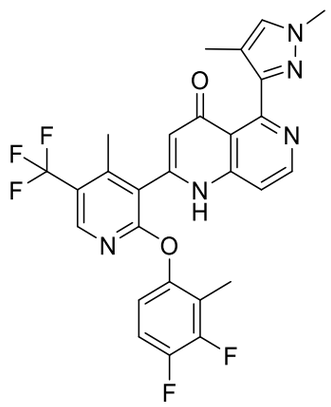
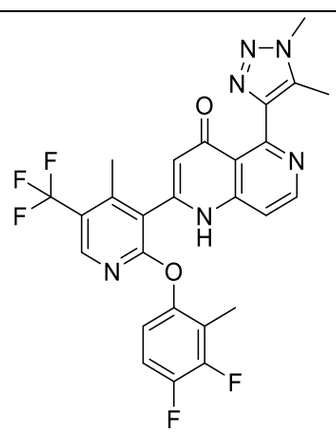
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[(5-oxopirrolidin-3-il)metilamino]-1H-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5- (3-hidroxiazetidin-1-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil]amino]-1H-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino]-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona

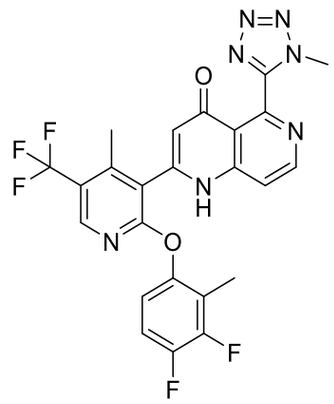
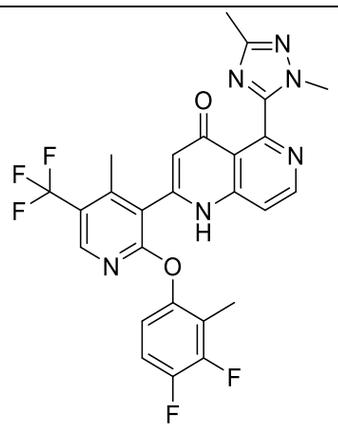
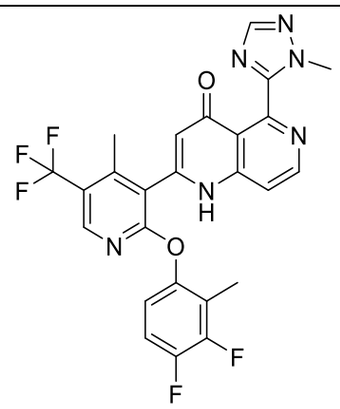
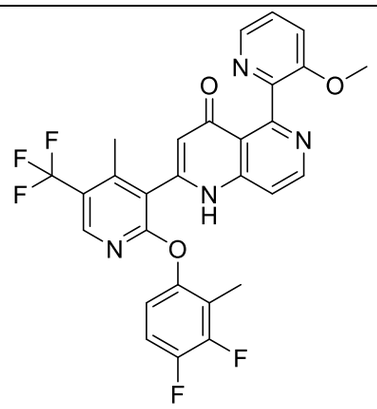
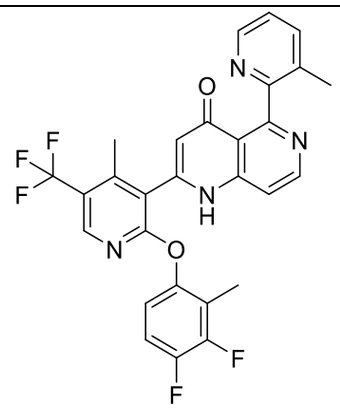
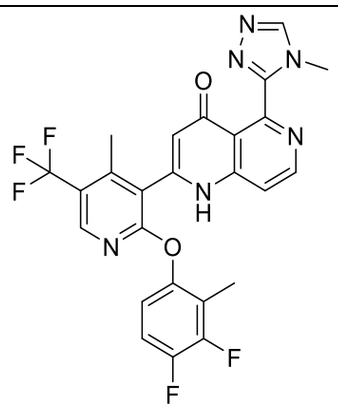
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[4-(1-etilpropil)piperazin-1-il]-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1H-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[(3-hidroxiciclobutil)-metil-amino]-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1H-1,6-naftiridin-4- ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[5-(hidroximetil)pirazol-1-il]-1H- 1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)etilamino]-1H-1,6-naftiridin-4-ona

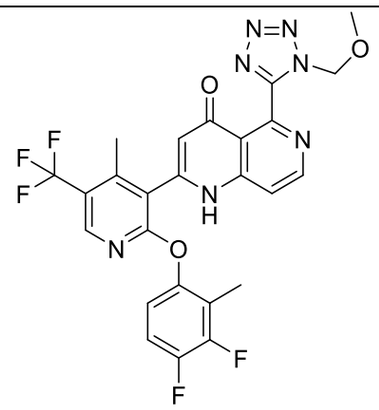
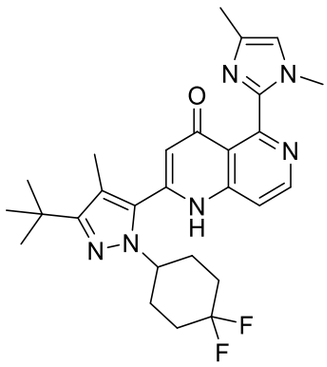
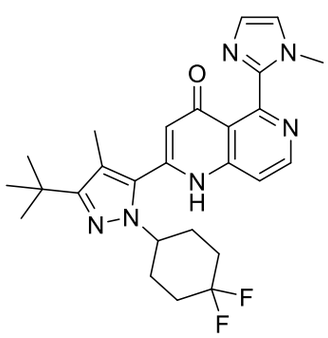
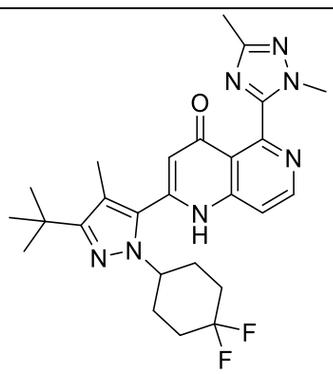
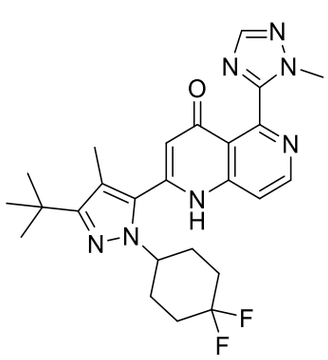
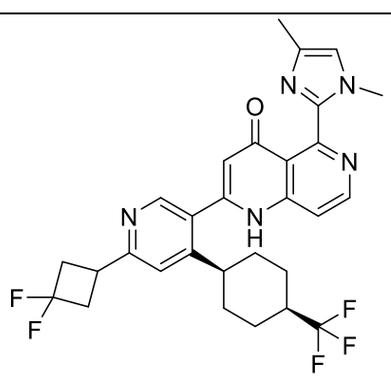
	
5-[5-(aminometil)pirazol-1-il]-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-1,6-naftiridin-4-ona	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(3-metoxiciclobutoxi)-1H-1,6-naftiridin-4-ona
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-pirazol-1-il-1H-1,6-naftiridin-4-ona
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-tetrahidropiran-4-iloxi-1H-1,6-naftiridin-4-ona	N-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-il]acetamida

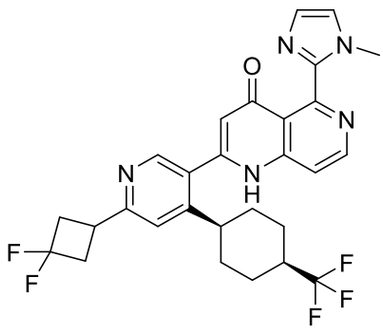
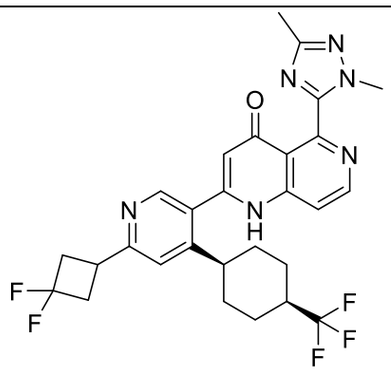
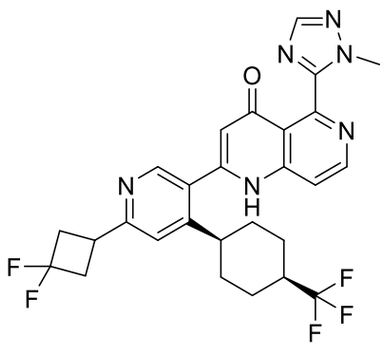
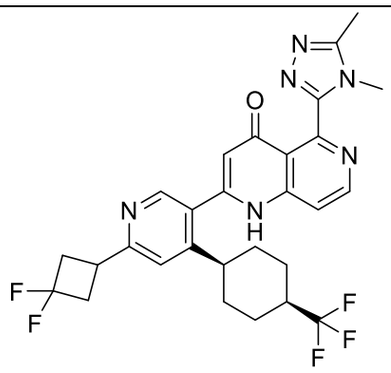
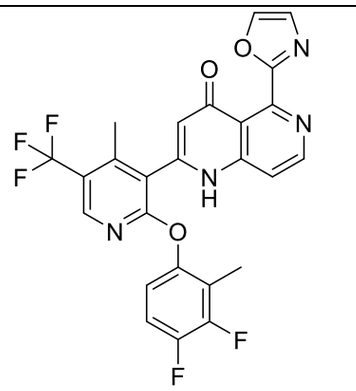
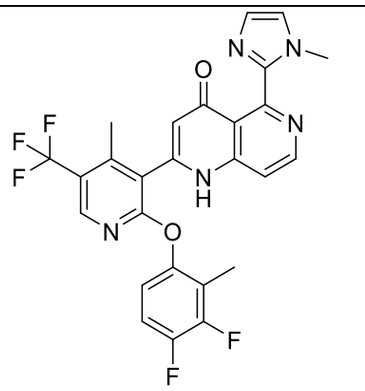
	
1-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-il]-3-metil-urea	[2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1H- 1,6-naftiridin-5-il]urea
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[(1-oxo-1,4-tiazinan-1-ilideno)amino]-1H-1,6-naftiridin-4-ona	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[(4-metil-1-oxo-1,4-tiazinan-1-ilideno)amino]-1H-1,6-naftiridin-4-ona
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1H-quinolin-4-ona	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(metilamino)-1H-quinolin-4-ona

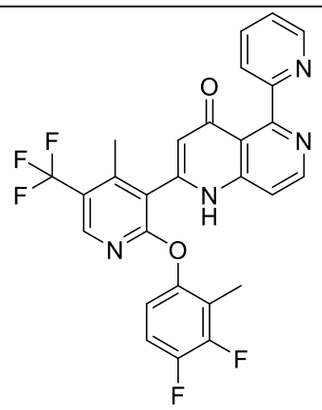
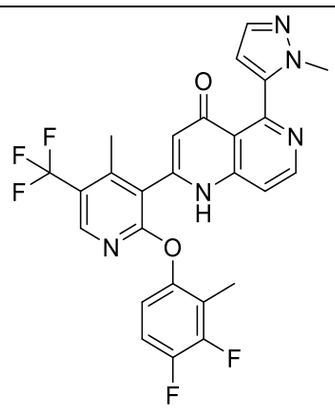
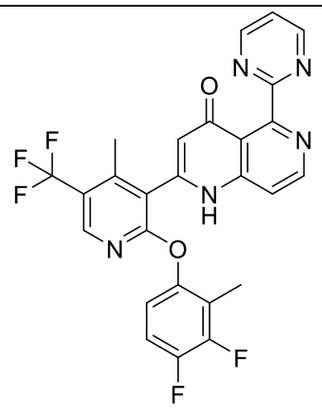
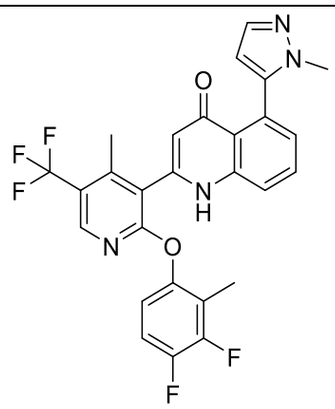
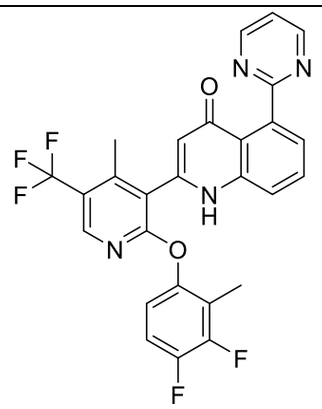
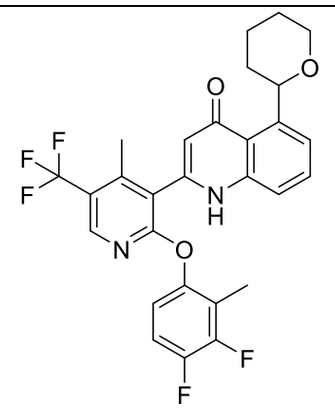
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(dimetilamino)-1H-quinolin-4-ona	 N-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin -5-il]acetamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-piridil)-1H-quinolin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-imidazol-1-il-1H-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1-metilpirazol-4-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(6-oxo-1H-piridin-3-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona

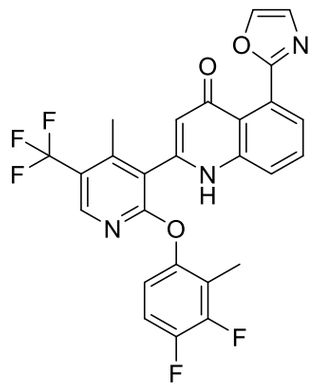
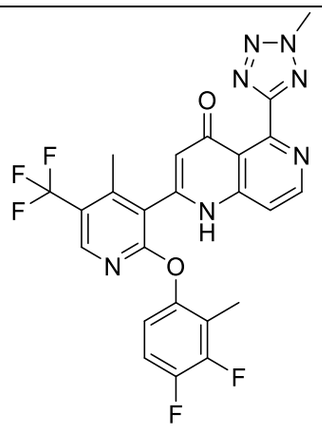
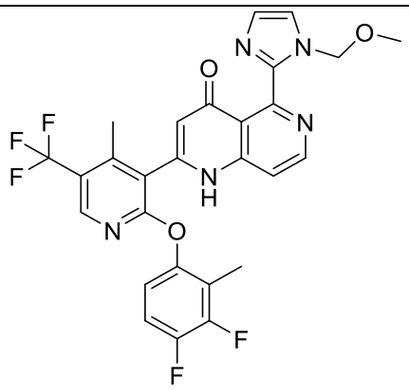
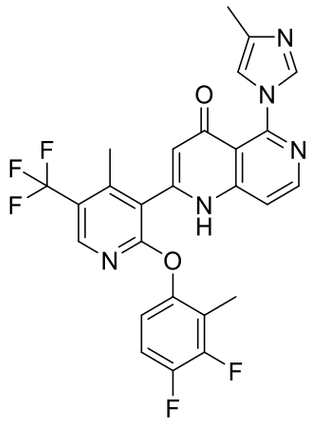
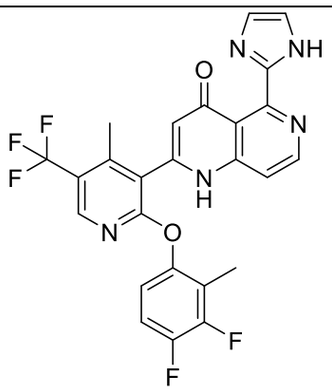
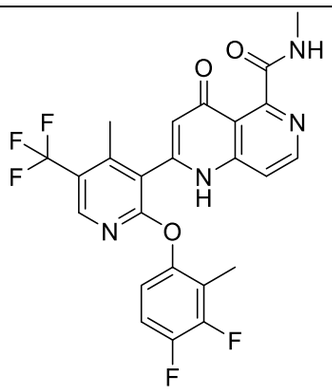
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(6-metoxi-2-piridil)-1H-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(1-metilimidazol-2-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1,4-dimetilimidazol -2-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1,4-dimetilpirazol-3-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1,5-dimetiltriazol-4-il)-1H-1,6-naftiridin-4 -ona

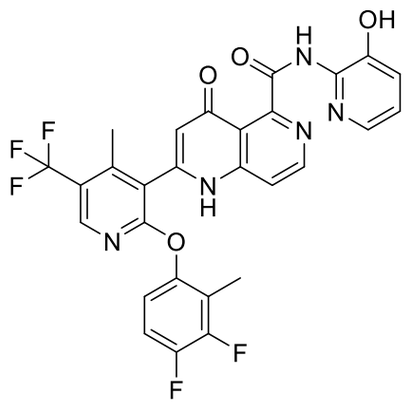
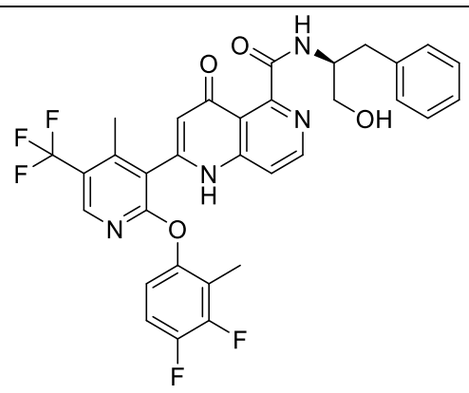
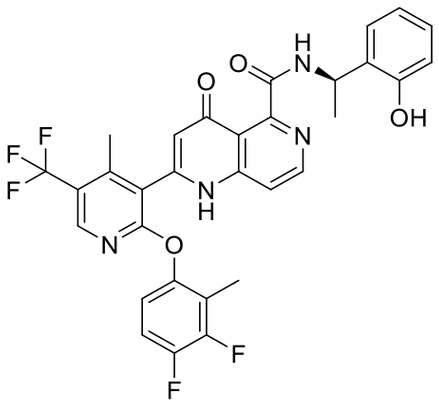
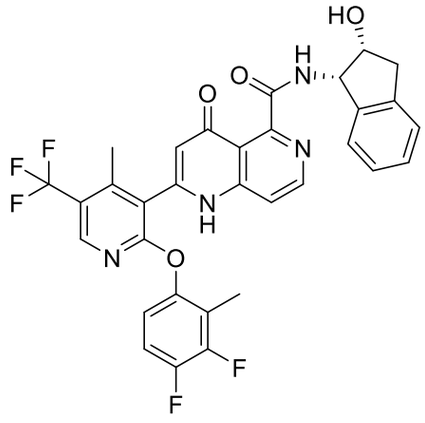
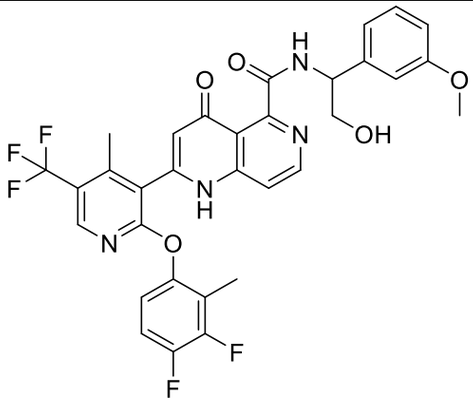
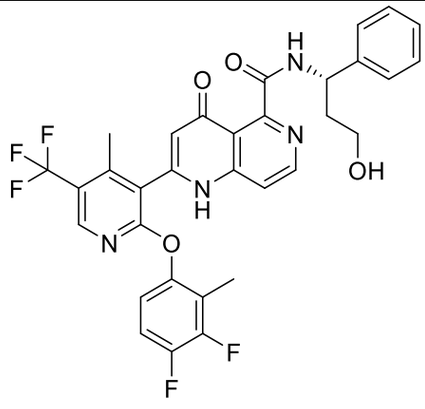
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1-metiltetrazol-5-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1H -1,6-naftiridin-4-ona	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(3-metoxi-2-piridil)-1H-1,6-naftiridin-4-ona
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(3-metil-2-piridil)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona

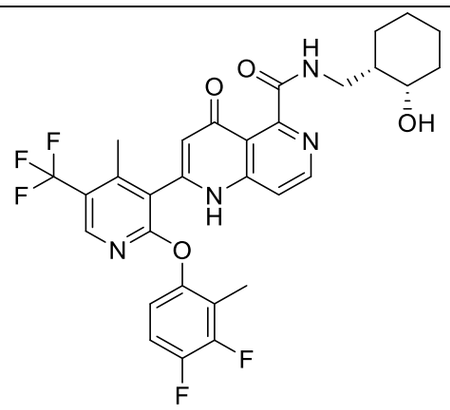
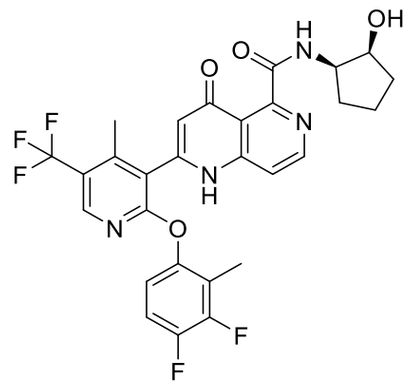
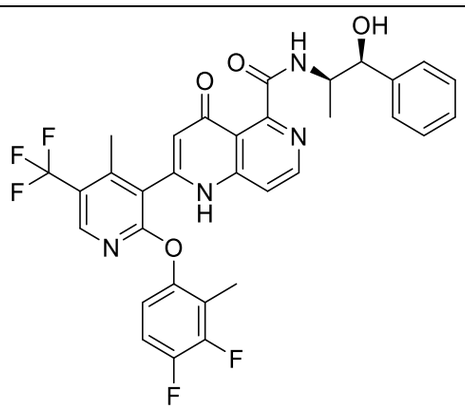
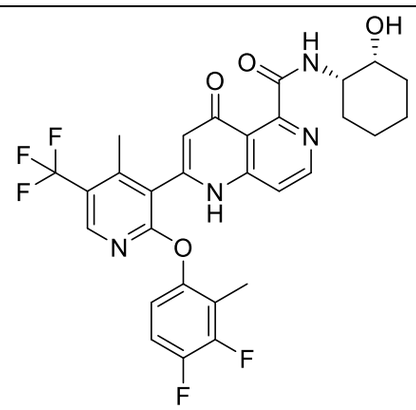
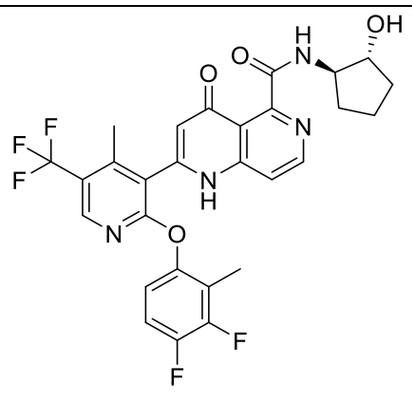
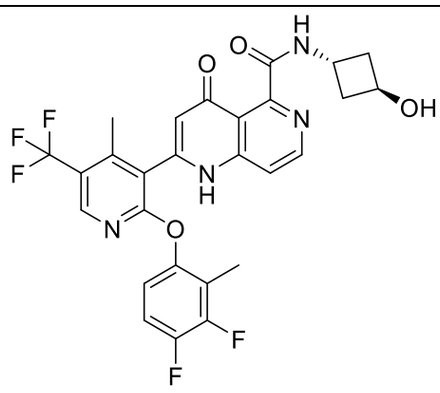
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[1-(metoximetil)tetrazol-5-il]-1H-1,6-naftiridin-4- one	 2-[5-terc-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[5-terc-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-5-(1-metilimidazol-2-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[5-terc-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[5-terc-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-5-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona (isómero cis)

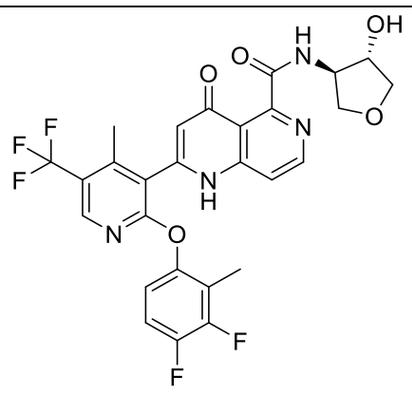
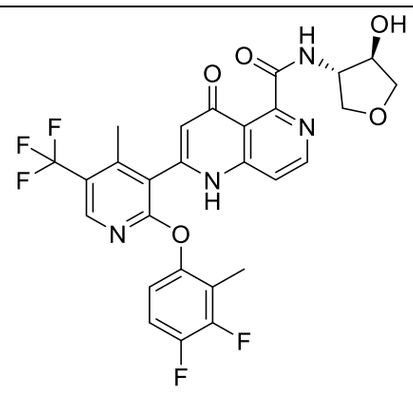
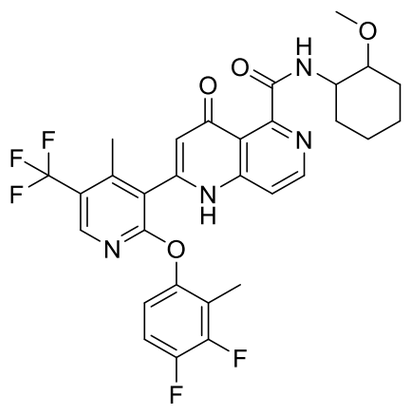
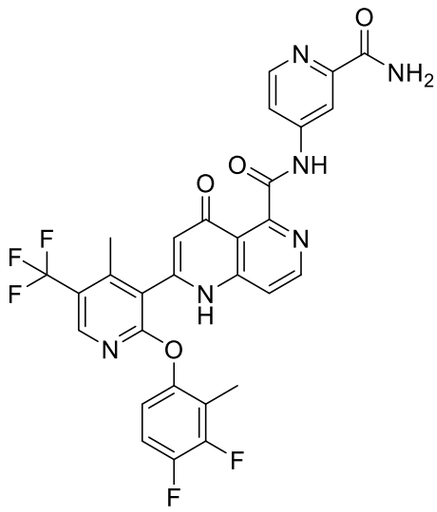
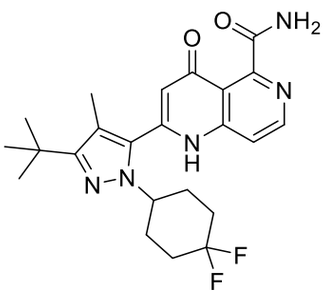
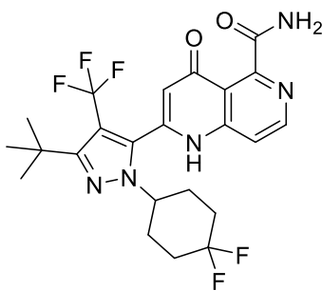
 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-(1-metilimidazol-2-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona (isómero cis)	 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1H-1,6- naftiridin-4-ona (isómero cis)
 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1H-1 ,6-naftiridin-4-ona (isómero cis)	 2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona (isómero cis)
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-oxazol-2-il-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1-metilimidazol-2-il)-1H-1,6-naftiridin-4- ona

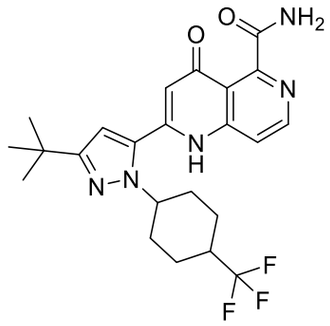
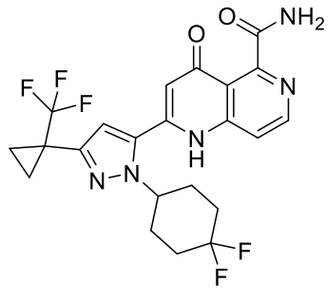
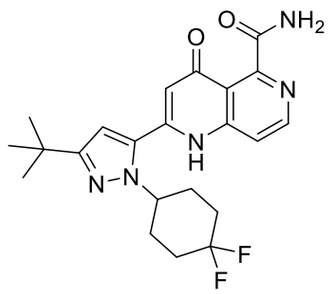
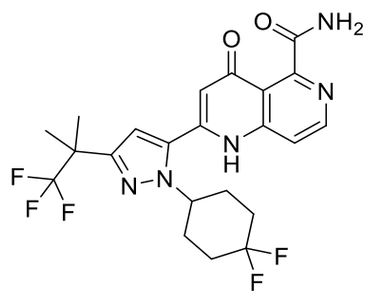
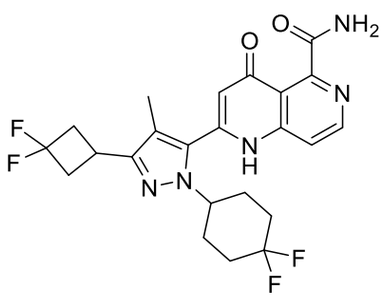
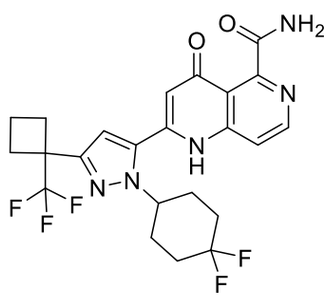
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-piridil)-1H-1,6-naftiridin-4-ona	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-metilpirazol-3-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-pirimidin-2-il-1H-1,6-naftiridin-4-ona	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-metilpirazol-3-il)-1H-quinolin-4-ona
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-pirimidin-2-il-1H-quinolin-4-ona	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-tetrahidropiran-2-il-1H-quinolin-4-ona

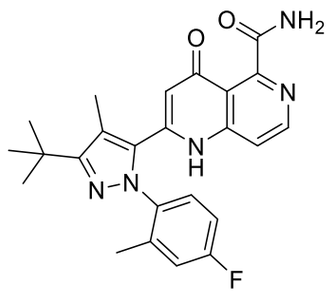
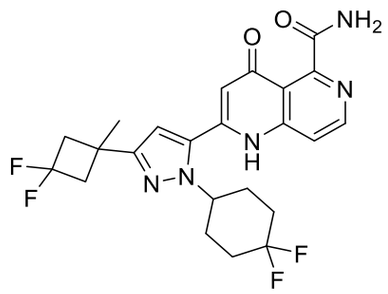
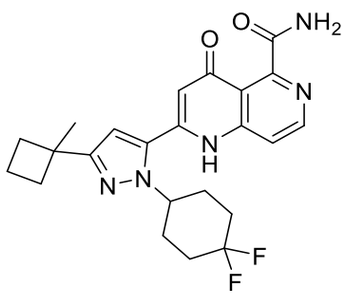
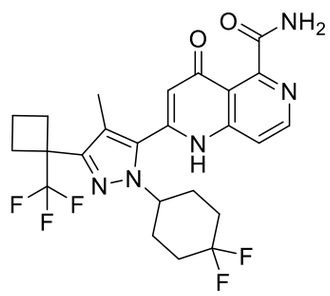
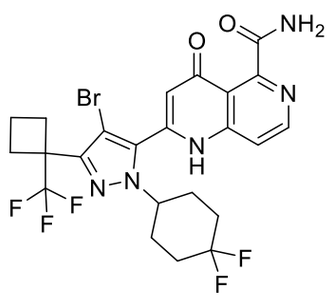
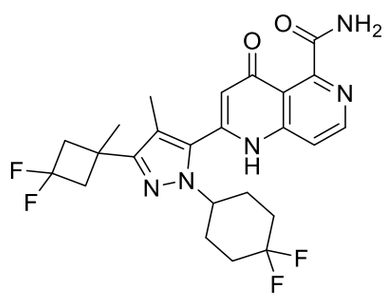
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-oxazol-2-il-1H-quinolin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-metiltetrazol-5-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[1-(metoximetil)imidazol-2-il]-1H-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(4-metilimidazol-1-il)-1H-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1H-imidazol-2-il)-1H-1,6-naftiridin -4-ona	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-metil-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida

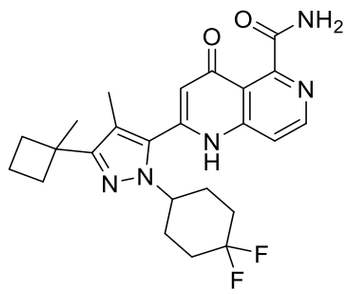
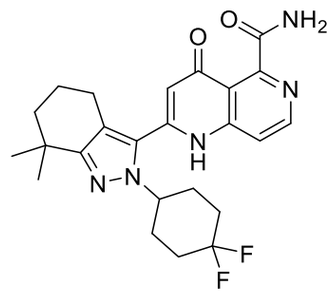
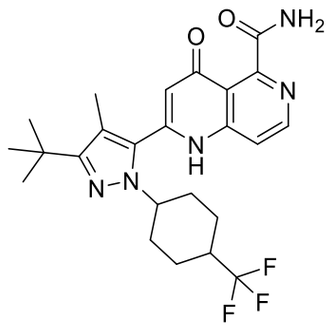
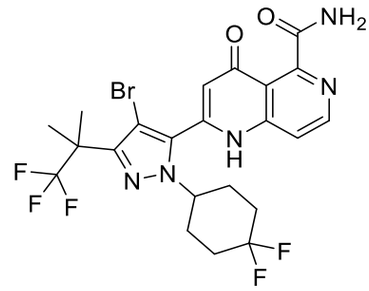
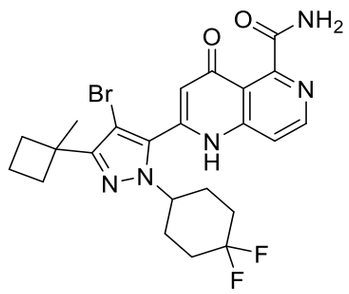
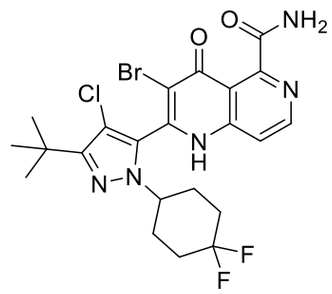
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-(3-hidroxi-2-piridil)-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 N-[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridina -5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-[(1R)-1-(2-hidroxifenil)etil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-[2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenil-propil]-4-oxo-1H- 1,6-naftiridin-5-carboxamida

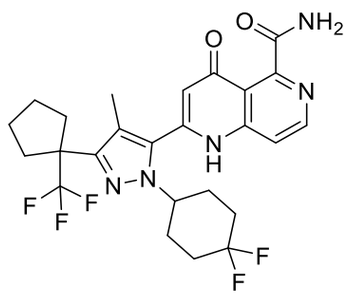
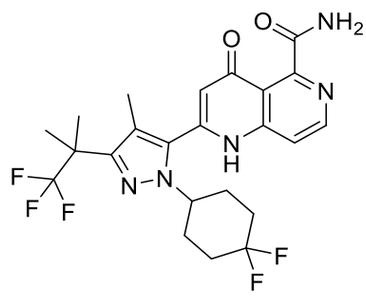
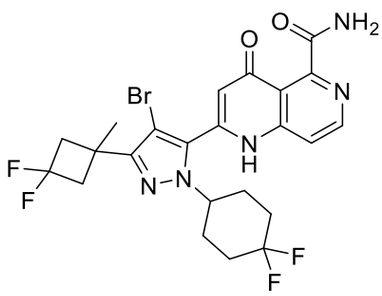
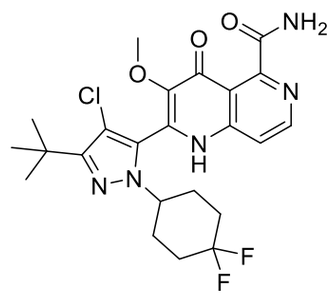
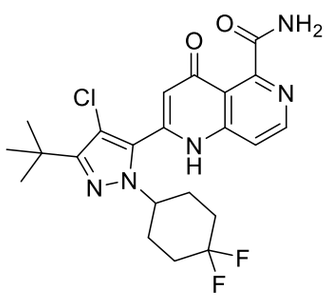
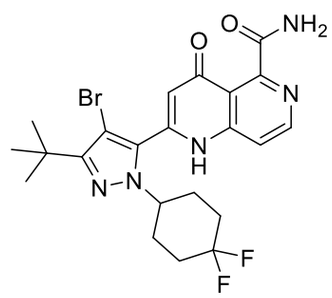
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-[[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]metil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-(3-hidroxiciclobutil)-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida (isómero trans)

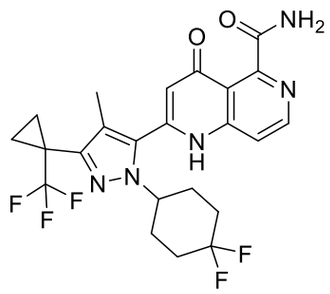
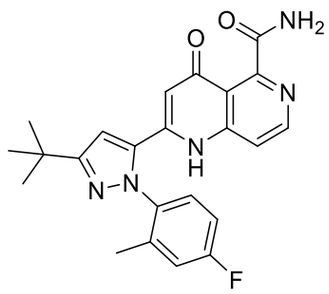
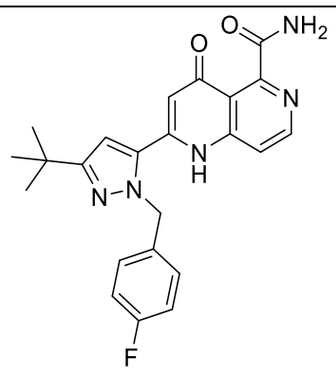
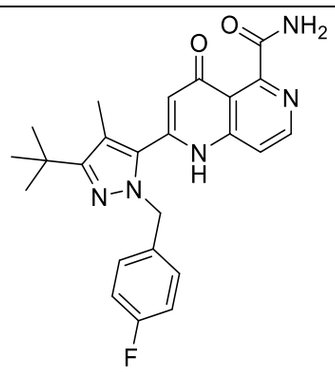
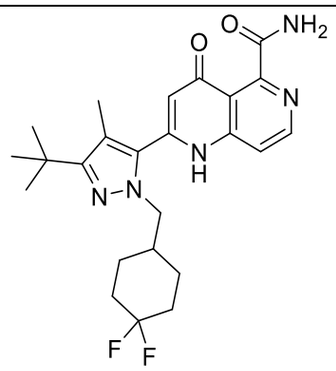
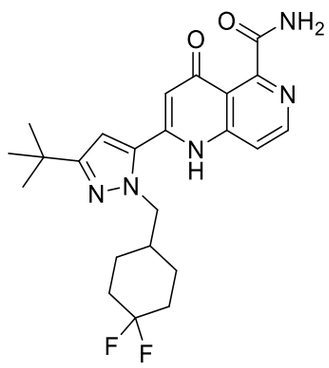
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-[(3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
	
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-N-(2-metoxiciclohexil)-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	N-(2-carbamoil-4-piridil)-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
	
2-[5-terc-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	2-[5-terc-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-(trifluorometil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida

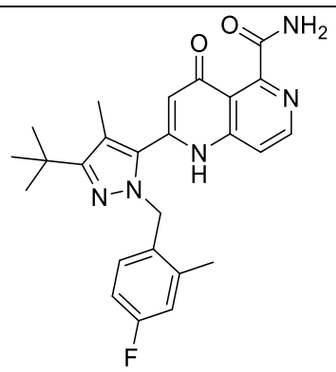
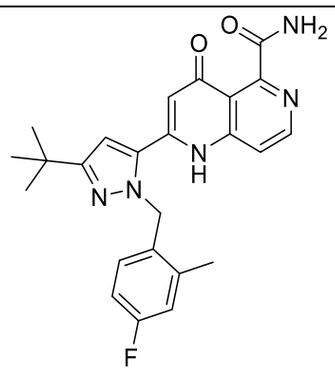
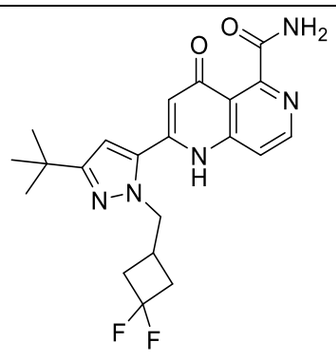
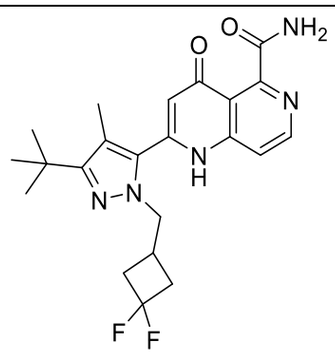
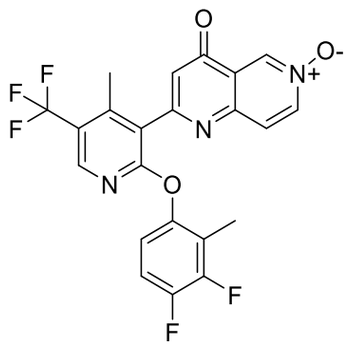
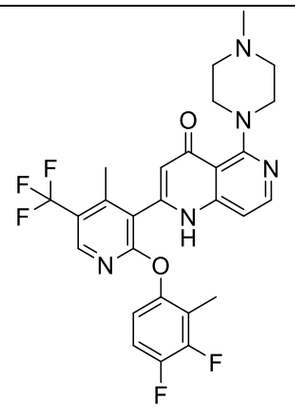
 2-[5-terc-butil-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[5-terc-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[5-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida

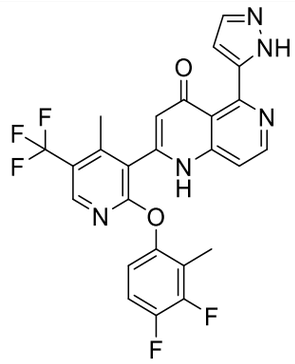
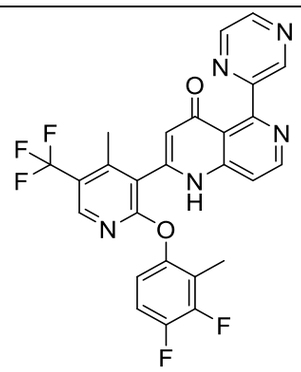
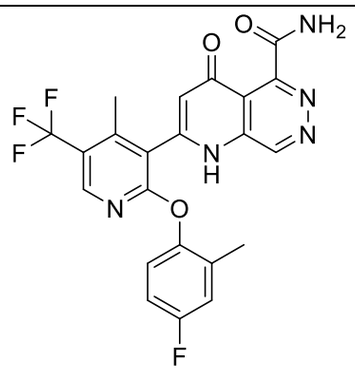
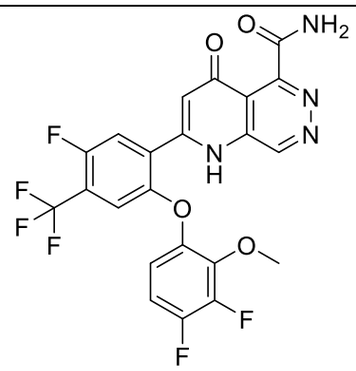
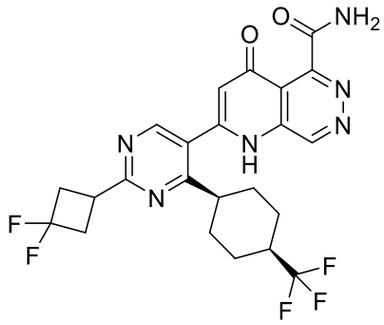
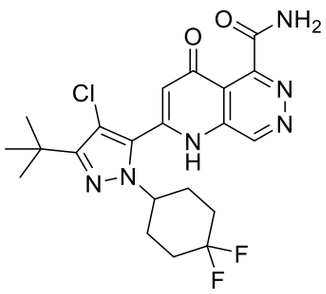
 2-[5-terc-butil-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-metil-pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(1-metilciclobutil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-5-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[4-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-4-metil-pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida

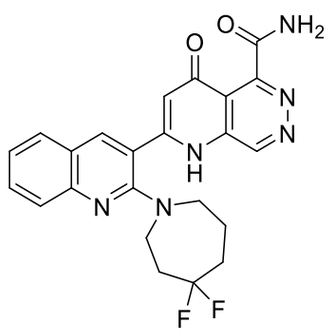
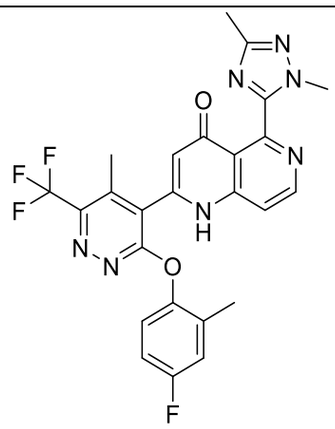
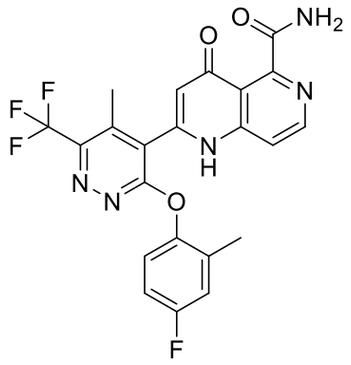
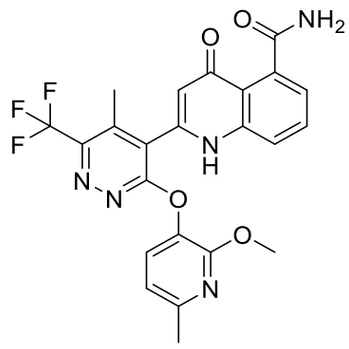
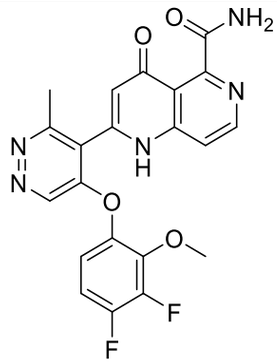
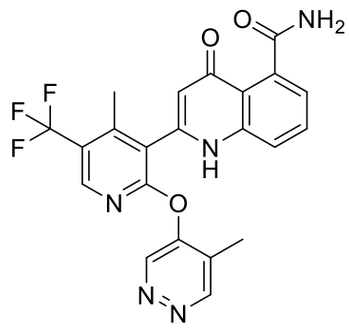
 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-5-(1-metilciclobutil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5,6-dihidro-4H-indazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[5-terc-butil-4-metil-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[4-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[4-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(1-metilciclobutil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 3-bromo-2-[5-terc-butil-4-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida

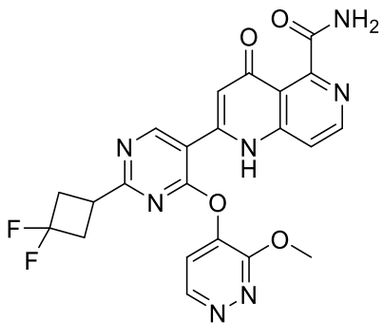
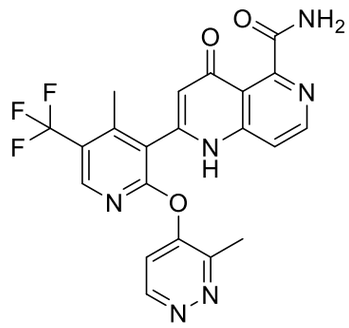
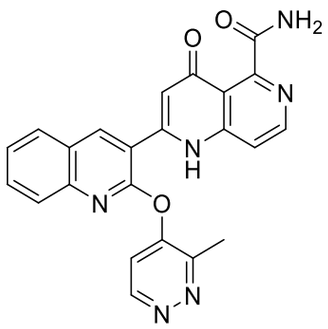
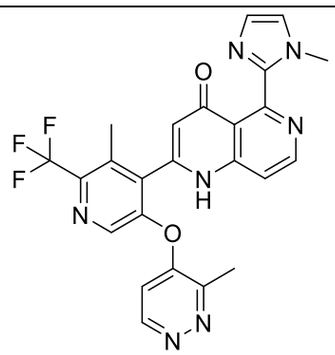
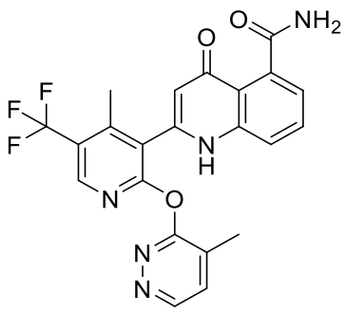
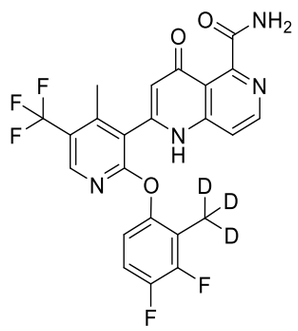
 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-5-[1-(trifluorometil)ciclopentil]pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5 -carboxamida
 2-[4-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[5-terc-butil-4-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-3-metoxi-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-[5-terc-butil-4-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[4-bromo-5-terc-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida

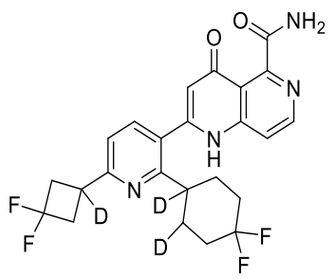
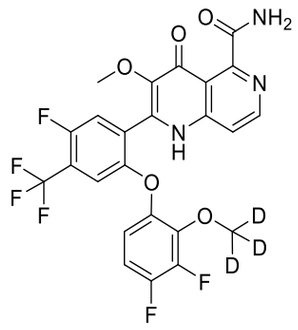
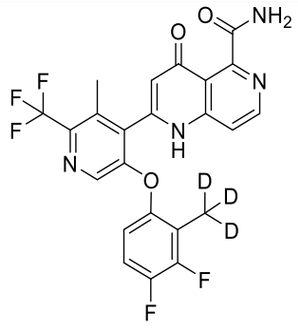
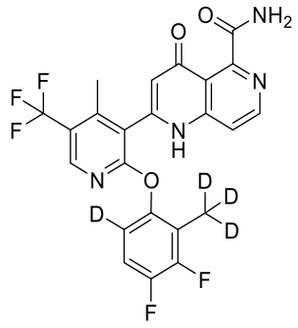
 2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-[5-terc-butil-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)pirazol-3-il]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-(3-(terc-butil)-1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-(3-(terc-butil)-1-(4-fluorobencil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-(3-(terc-butil)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-(3-(terc-butil)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida

	
2-(3-(terc-butil)-1-(4-fluoro-2-metilbencil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	2-(3-(terc-butil)-1-(4-fluoro-2-metilbencil)-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida
	
2-(3-(terc-butil)-1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	2-(3-(terc-butil)-1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida
	
6-óxido de 2-(2-(3,4-difluoro-2-metilfenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-oxo-4l5-1,6-naftiridina	2-(2-(3,4-difluoro-2-metilfenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona

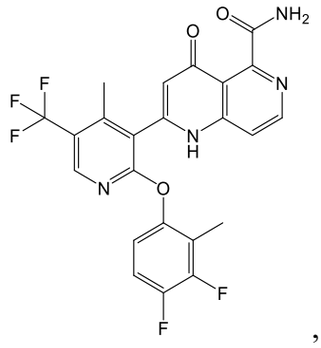
	
2-(2-(3,4-difluoro-2-metilfenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona	2-(2-(3,4-difluoro-2-metilfenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(pirazin-2-il)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona
	
2-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida	2-(2-(3,4-difluoro-2-metoxifenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-1,4-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida
	
2-(2-(3,3-difluorociclobutil)-4-((1s,4s)-4-(trifluorometil)ciclohexil)pirimidin-5-il)-4-oxo-1,4-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida	2-(3-(terc-butil)-4-cloro-1-(4,4-difluorociclohexil)-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida

 2-(2-(4,4-difluoroazepan-1-il)quinolin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidropirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida	 5-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-(3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridazin-4-il)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona
 2-(3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridazin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-(3-((2-metoxi-6-metilpiridin-3-il)oxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridazin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-5-carboxamida
 2-(5-(3,4-difluoro-2-metoxifenoxi)-3-metilpiridazin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-(4-metil-2-((5-metilpiridazin-4-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-5-carboxamida

 2-(2-(3,3-difluorociclobutil)-4-((3-metoxipiridazin-4-il)oxi)pirimidin-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-(4-metil-2-((3-metilpiridazin-4-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-(2-((3-metilpiridazin-4-il)oxi)quinolin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-(3-metil-5-((3-metilpiridazin-4-il)oxi)-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona
 2-(4-metil-2-((4-metilpiridazin-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-5-carboxamida	 2-(2-(3,4-difluoro-2-(metil-d_3)fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida

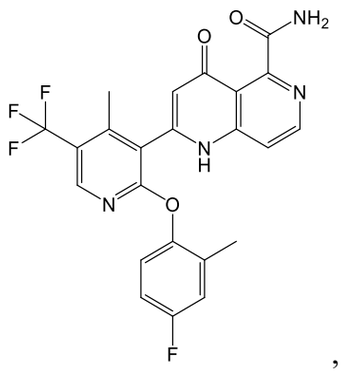
 2-(6-(3,3-difluorociclobutil-1-*d*)-2-(4,4-difluorociclohexil-1,2-d_2)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-(2-(3,4-difluoro-2-(metoxi-d_3)fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida
 2-(5-(3,4-difluoro-2-(metil-d_3)fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	 2-(2-(3,4-difluoro-2-(metil-d_3)fenoxi-6-*d*)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula


,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

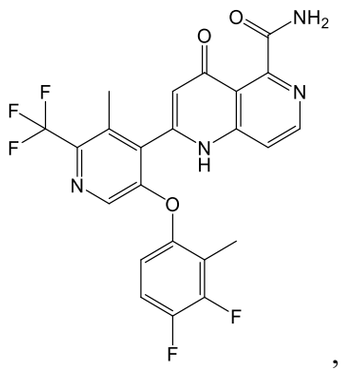
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

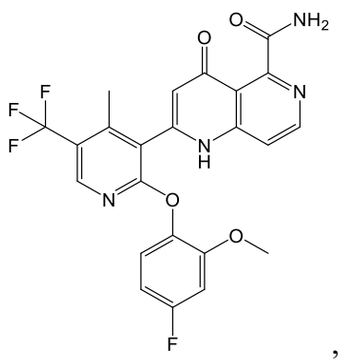
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

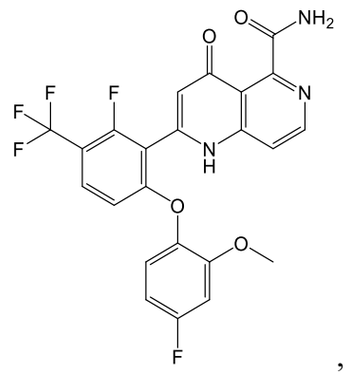
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

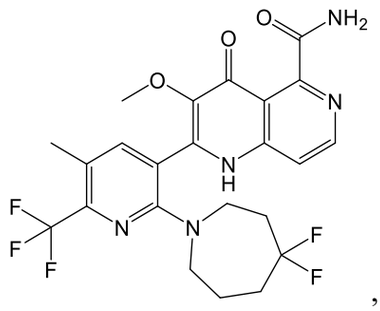
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

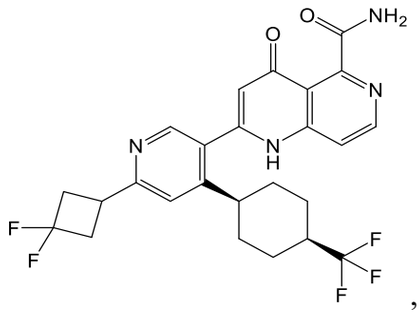
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

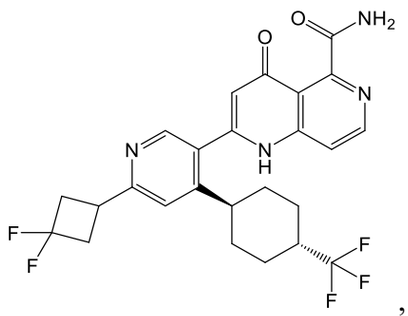
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

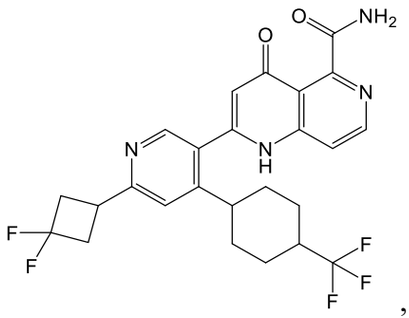
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

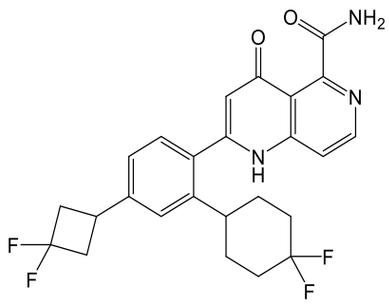
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

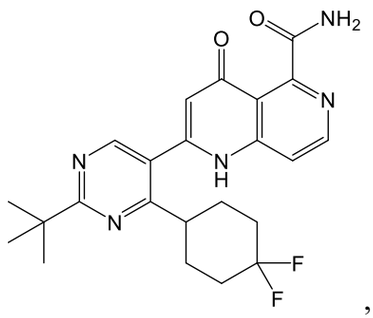
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

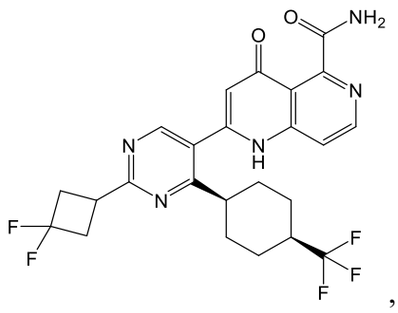
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

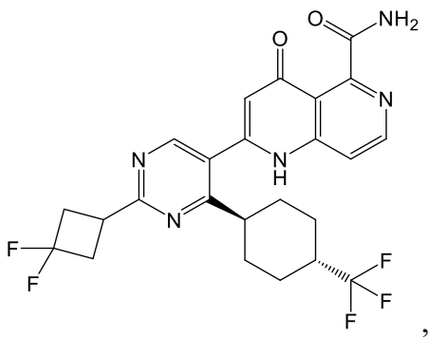
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un "compuesto de la invención", como se usa ese término en la presente descripción.

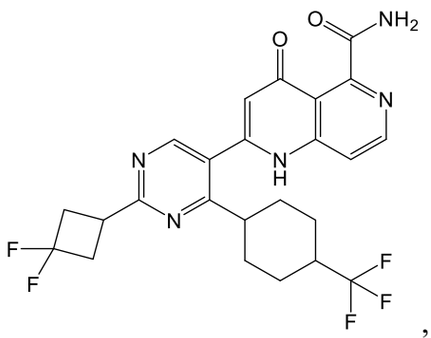
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un "compuesto de la invención", como se usa ese término en la presente descripción.

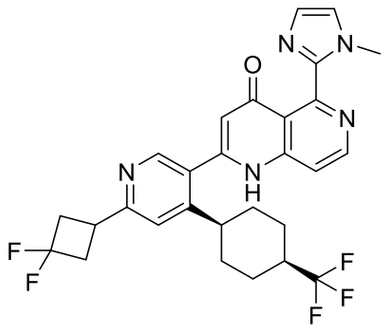
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un "compuesto de la invención", como se usa ese término en la presente descripción.

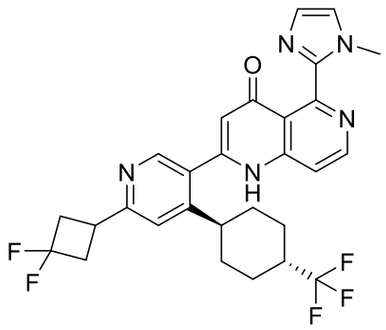
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un "compuesto de la invención", como se usa ese término en la presente descripción.

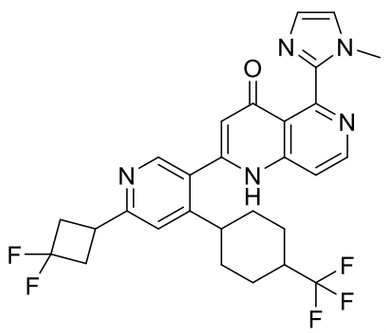
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un "compuesto de la invención", como se usa ese término en la presente descripción.

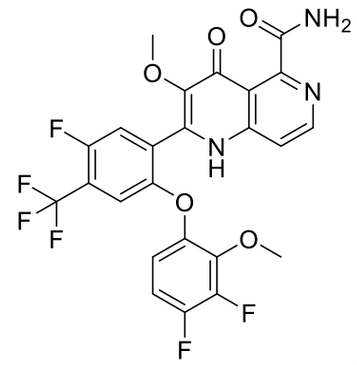
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un "compuesto de la invención", como se usa ese término en la presente descripción.

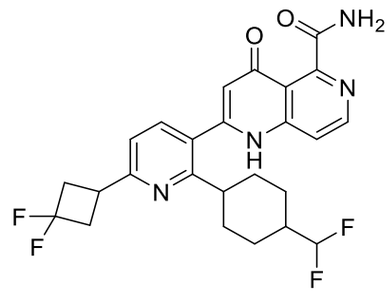
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

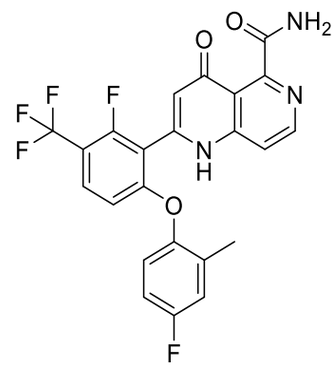
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

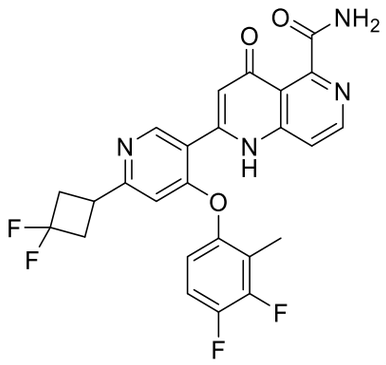
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

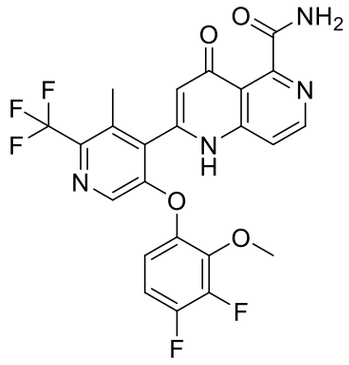
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

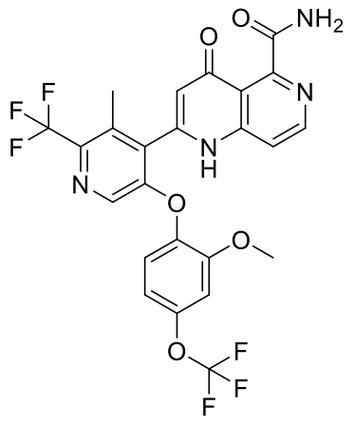
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

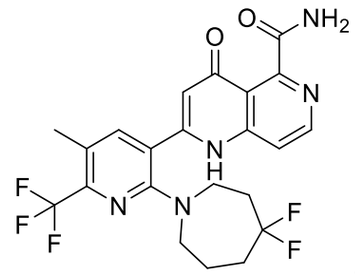
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

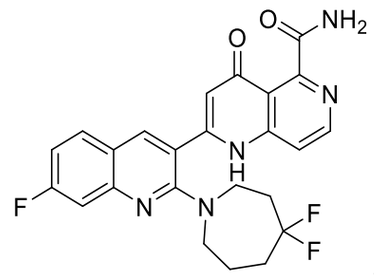
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

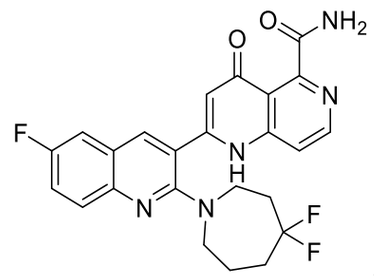
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

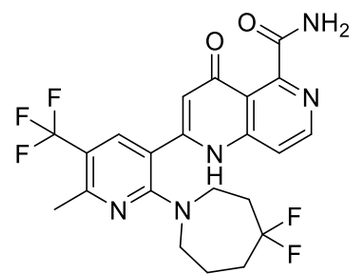
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

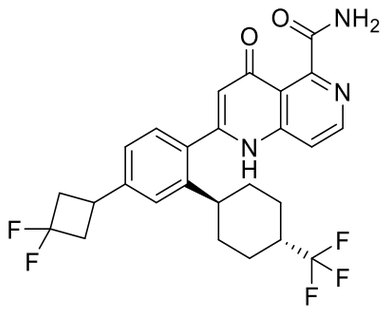
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

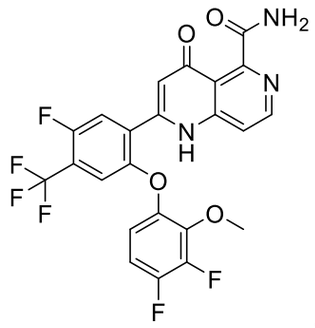
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

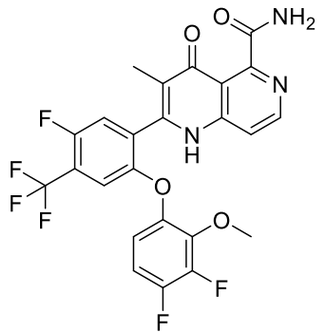
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

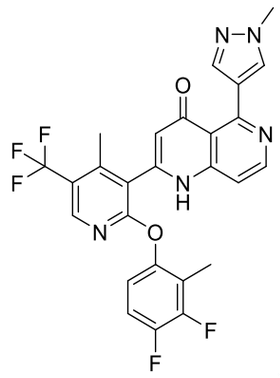
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

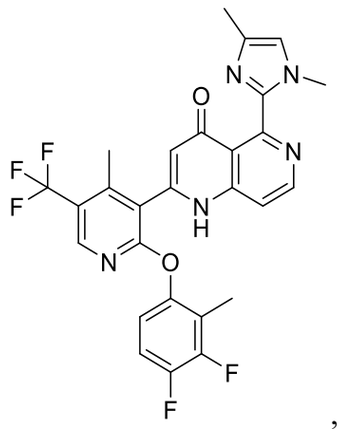
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

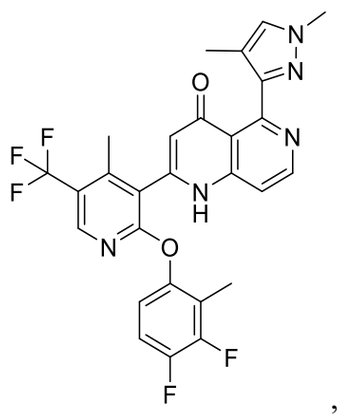
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

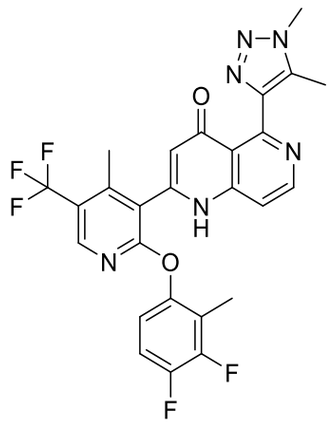
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

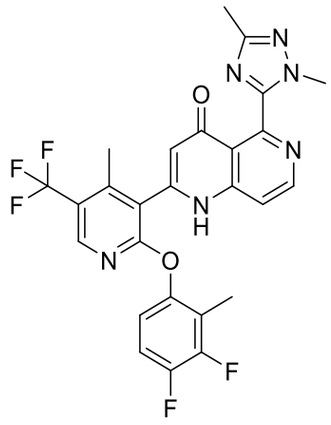
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

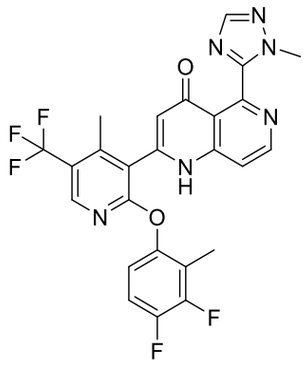
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

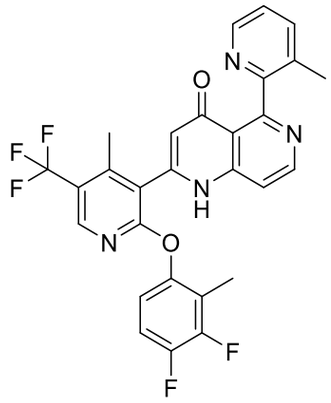
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

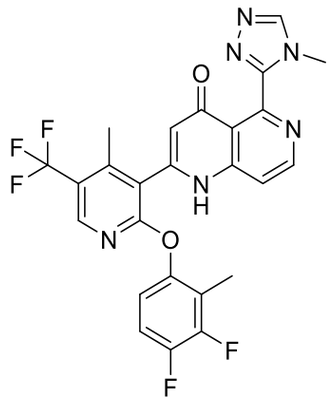
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

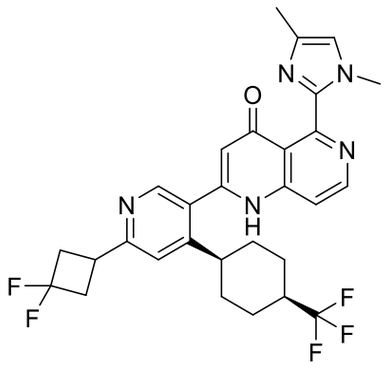
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

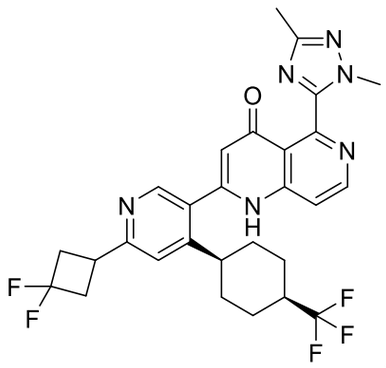
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

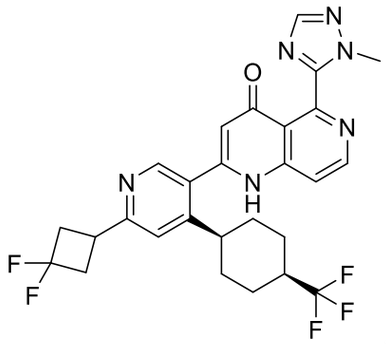
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

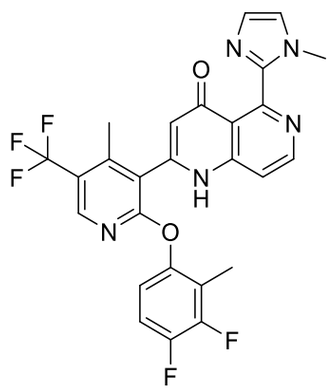
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

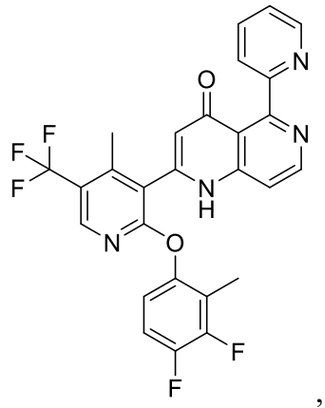
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

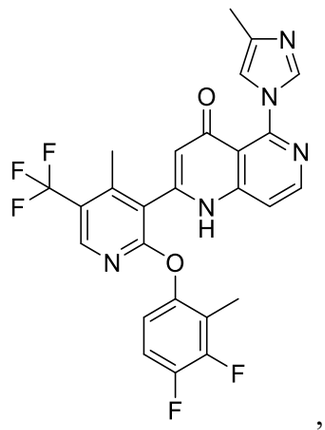
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

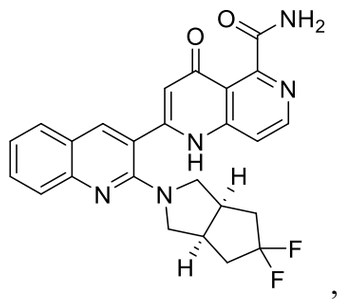
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

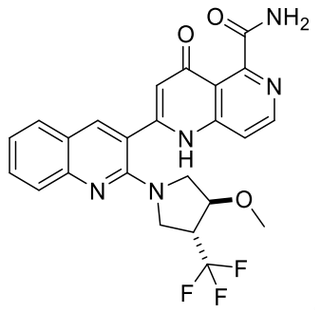
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

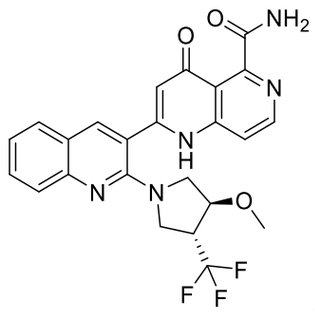
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



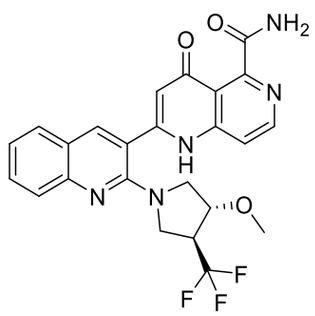
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



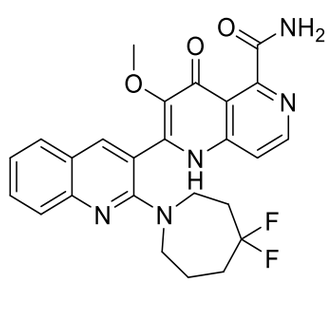
o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

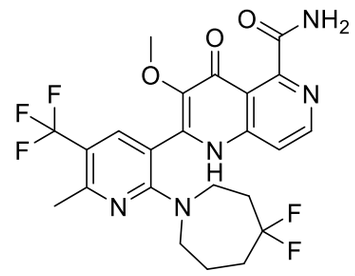
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al

compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

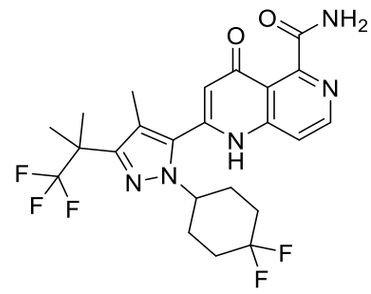
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

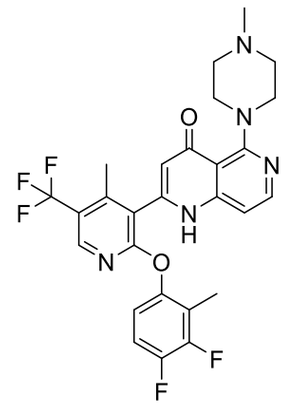
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

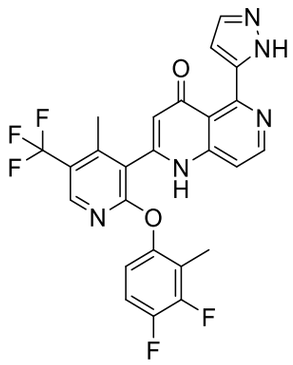
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

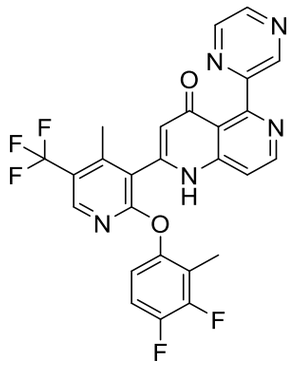
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

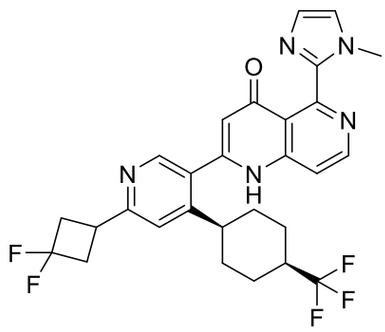
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

Sales, composiciones, usos, formulación, administración y agentes adicionales

Sales y composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se describe en la presente descripción, la invención proporciona compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, que son inhibidores de los canales de sodio regulados por voltaje, y por lo tanto los compuestos de la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables de

estos, son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos, y afecciones que incluyen, entre otros, dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor por bunionectomía, dolor por herniorrafia o dolor por abdominoplastia), dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica, o arritmia cardíaca. En consecuencia, en otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas, en donde estas composiciones comprenden un compuesto como se describe en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y opcionalmente comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, estas composiciones comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del canal de sodio.

Como se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable", se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, y similares, y es proporcional a la relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de esta invención incluye cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un residuo o metabolito inhibitoriamente activo de este. La sal puede estar en forma pura, en una mezcla (por ejemplo, solución, suspensión o coloide) con una o más otras sustancias, o en forma de hidrato, solvato o cocristal. Como se usa en la presente descripción, el término "metabolito o residuo inhibitoriamente activo de este" significa que un metabolito o residuo de este es además un inhibidor de un canal de sodio regulado por voltaje.

Se conocen en la técnica las sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, S. M. Berge, y otros describe detalladamente sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, incorporado a la presente descripción mediante referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de esta invención incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico; o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato,

pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales álcali, metales alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo C_{1-4})$_4$. Las sales de metal álcali o alcalinotérreos representativos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponda, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina, formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se describe en la presente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden además un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en la presente descripción, incluye todos y cada uno de los solventes, diluyentes, u otro vehículo líquido, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según se adapte a la forma de dosificación particular conveniente. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) describe varios portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de estas. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional es incompatible con los compuestos de la invención, tal como mediante la producción de algún efecto biológico indeseable o mediante la interacción de cualquier otra manera de una manera perjudicial con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable se contempla que su uso esté dentro de alcance de la invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, entre otros, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias amortiguadoras, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soya; glicoles; tales como un propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones amortiguadoras de fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como laurilsulfato

de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Usos de compuestos y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables

En otro aspecto, la invención presenta un método para inhibir un canal de sodio regulado por voltaje en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. En otro aspecto, el canal de sodio regulado por voltaje es $Na_V1.8$.

En aún otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor por bunionectomía, dolor por herniorrafia o dolor por abdominoplastia), dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica, o arritmia cardíaca que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor postquirúrgico, dolor por herniorrafia, dolor en la bunionectomía, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, o arritmia cardiaca que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en donde el dolor intestinal comprende dolor inflamatorio de la enfermedad intestinal, dolor de la enfermedad de Crohn, colon irritable, endometriosis, poliquistosis ovárica, salpingitis, cervicitis o dolor de cistitis intersticial en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor neuropático que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende neuralgia posherpética, neuropatía de fibras

pequeñas, neuropatía diabética o neuropatía idiopática de fibras pequeñas. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende la neuropatía diabética (por ejemplo, neuropatía periférica diabética). Como se usa en la presente descripción, la frase “neuropatía de fibras pequeñas idiopática” se entenderá que incluye cualquier neuropatía de fibras pequeñas.

En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor neuropático, en donde el dolor neuropático comprende neuralgia posherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensitiva dolorosa asociada al VIH, neuralgia del trigémino, glosodinia, dolor post-amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; el neuroma de Morton; lesión nerviosa discontinua, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor de ciática; lesión por avulsión nerviosa, lesión por avulsión del plexo braquial; síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, la neuralgia inducida por la quimioterapia contra el cáncer, neuralgia inducida por el tratamiento retroviral, neuropatía inducida por VIH; dolor después de una lesión de la médula espinal, dolor de estenosis espinal, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensitiva idiopática o cefalalgia autonómica del trigémino en donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. En algunos aspectos, el dolor musculoesquelético comprende el dolor por artrosis.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético, en donde el dolor musculoesquelético comprende dolor de artrosis, dolor de espalda, dolor frío, dolor por quemaduras o dolor dental en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en donde el dolor inflamatorio comprende dolor de la artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante o la vulvodinia en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en donde el dolor inflamatorio comprende dolor de la artritis reumatoide en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en donde el dolor idiopático comprende el dolor por fibromialgia en donde dicho

método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en donde el dolor idiopático comprende el dolor distrofia simpática refleja, en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de tos patológica en donde micho método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor agudo que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. En algunos aspectos, el dolor agudo comprende el dolor postquirúrgico agudo.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor por reemplazo articular, dolor de cirugía de tejidos blandos, dolor post-toracotomía, dolor post-mastectomía, dolor hemorroidectomía, dolor por herniorrafia, dolor por bunionectomía o dolor por abdominoplastia) que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor por bunionectomía que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor de artroplastia de hombro o dolor de artroscopia de hombro que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor por herniorrafía que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor por abdominoplastia que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor visceral que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. En algunos aspectos, el dolor visceral comprende el dolor visceral de la abdominoplastia.

En otro aspecto más, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de una enfermedad neurodegenerativa que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende esclerosis múltiple. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende el síndrome de Pitt Hopkins (PTHS).

En aún otro aspecto, la invención presenta un método en donde el sujeto se trata con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados simultáneamente con, antes o después del tratamiento con una cantidad eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del canal de sodio.

En otro aspecto, la invención presenta un método para inhibir un canal de sodio regulado por voltaje en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. En otro aspecto, el canal de sodio regulado por voltaje es $Na_V1.8$.

En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor agudo, dolor subagudo y crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor nociplástico, artritis, migraña, cefaleas en brotes, dolores de cabeza por tensión y todas las demás formas de dolores de cabeza, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, dolor neuropático central de esclerosis múltiple y síndrome del intestino irritable, incontinencia, tos patológica, dolor visceral, dolor de artrosis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de espalda crónico inespecífico, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor moderado, dolor intenso, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor de artroplastia, dolor en la cirugía de tejidos blandos, dolor post-toracotomía, dolor post-mastectomía, dolor por herniorrafia, dolor por bunionectomía o dolor por abdominoplastia), dolor por cáncer, incluido el dolor crónico por cáncer y el dolor intercurrente por cáncer, accidente cerebrovascular (por ejemplo, dolor neuropático central tras el accidente cerebrovascular), trastornos asociados al latigazo, fracturas por fragilidad, fracturas de la columna vertebral, espondilitis anquilosante, pénfigo, enfermedad de Raynaud, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, epidermólisis bullosa, gota, artritis idiopática juvenil, melorreostosis, polimialgia reumática, pioderma gangrenoso, dolor crónico generalizado, hiperostosis esquelética idiopática difusa, dolor de degeneración/hernia discal, radiculopatía, síndrome de la articulación facetaria, síndrome de cirugía de espalda fallida, quemaduras, síndrome del túnel carpiano, dolor de la enfermedad de Paget, estenosis del canal espinal, espondilodiscitis, mielitis transversa, síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Fabry, mastocitosis, neurofibromatosis, dolor neuropático ocular,

sarcoidosis, espondilólisis, espondilolistesis, mucositis oral inducida por quimioterapia, osteoartropatía neuropática de Charcot, trastorno de la articulación temporomandibular, artroplastias articulares dolorosas, dolor torácico no cardíaco, neuralgia del pudendo, cólico renal, enfermedades del tracto biliar, úlceras vasculares en las piernas, dolor en la enfermedad de Parkinson, dolor en la enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por el estrés, angina inducida por el ejercicio, palpitaciones, hipertensión, o motilidad gastrointestinal anormal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor de cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; artrosis; estenosis espinal; lumbalgia neuropática; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor en la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; dolor pancreático; dolor por SCI; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; dolor de cabeza por tensión; cefaleas en brotes; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia posherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia del trigémino; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatía sensitiva hereditaria; lesión nerviosa periférica; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por la quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posquirúrgico persistente/crónico (por ejemplo, posterior a la amputación, postoracotomía, posterior a la cirugía cardiaca), dolor posterior a la mastectomía; dolor central; dolor por lesión en la médula espinal; dolor tras el accidente cerebrovascular; dolor talámico; dolor fantasma (por ejemplo, después de la extracción de la extremidad inferior, extremidad superior, mama); dolor intratable; dolor agudo, dolor posquirúrgico agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor en las articulaciones; lumbalgia mecánica; dolor de cuello; tendonitis; dolor por lesiones; dolor por ejercicio; dolor visceral agudo; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; dolor torácico, dolor cardiaco; dolor pélvico, dolor cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor de parto; dolor en la cesárea; dolor inflamatorio agudo, dolor por quemaduras, dolor traumático; dolor intermitente agudo, endometriosis; dolor por herpes zóster agudo; anemia de células falciformes; pancreatitis aguda; dolor intercurrente; dolor orofacial; dolor de sinusitis; dolor dental; dolor de la esclerosis múltiple (EM); dolor en la depresión; dolor de lepra; dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebótico; dolor de Guillain-Barré; piernas dolorosas y dedos de los pies en movimiento; síndrome de Haglund; dolor por eritromelalgia; dolor de la enfermedad de Fabry; enfermedad urogenital y de la vejiga; incontinencia urinaria, tos patológica; vejiga hiperactiva; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (CI); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I, síndrome de dolor regional complejo (CRPS) tipo II; dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, tinnitus, o dolor inducido por la angina, que

comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

En otro aspecto, la invención presenta un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de neuralgia del trigémino, migrañas tratadas con bótox, radiculopatía cervical, neuralgia occipital, neuropatía axilar, neuropatía radial, neuropatía cubital, plexopatía braquial, radiculopatía torácica, neuralgia intercostal, radiculopatía lumbrosacral, neuralgia iliolingual, neuralgia pudendal, neuropatía femoral, meralgia parestética, neuropatía safena, neuropatía ciática, neuropatía peroneal, neuropatía tibial, plexopatía lumbosacra, dolor traumático de muñón de neuroma o dolor posamputación, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este.

Compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones para su uso

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso como un medicamento.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de este, para su uso en un método para inhibir un canal de sodio regulado por voltaje en un sujeto. En otro aspecto, el canal de sodio regulado por voltaje es $Na_V1.8$.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor por herniorrafia, dolor por bunionectomía o dolor por abdominoplastia), dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica, o arritmia cardíaca.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de este, para usar en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor posquirúrgico dolor por herniorrafia, dolor por bunionectomía, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, o arritmia cardiaca.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para usar en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en donde el dolor intestinal comprende dolor inflamatorio de la enfermedad intestinal, dolor de la enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, endometriosis, enfermedad de ovario poliquístico, salpingitis, cervicitis o dolor de cistitis intersticial.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o

disminución de la gravedad en un sujeto de dolor neuropático. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende neuralgia posherpética, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética o neuropatía idiopática de fibras pequeñas. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende la neuropatía diabética (por ejemplo, neuropatía periférica diabética). Como se usa en la presente descripción, la frase “neuropatía de fibras pequeñas idiopática” se entenderá que incluye cualquier neuropatía de fibras pequeñas.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor neuropático, en donde el dolor neuropático comprende neuralgia posherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensitiva dolorosa asociada al VIH, neuralgia del trigémino, glosodinia, dolor post-amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; el neuroma de Morton; lesión nerviosa discontinua, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor de ciática; lesión por avulsión nerviosa, lesión por avulsión del plexo braquial; síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, la neuralgia inducida por la quimioterapia contra el cáncer, neuralgia inducida por el tratamiento retroviral, neuropatía inducida por VIH; dolor después de una lesión de la médula espinal, dolor de estenosis espinal, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensitiva idiopática o cefalalgia autonómica del trigémino.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético. En algunos aspectos, el dolor musculoesquelético comprende el dolor por artrosis.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético, en donde el dolor musculoesquelético comprende dolor de artritis, dolor de espalda, dolor por quemadura o dolor dental.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en donde el dolor inflamatorio comprende artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante o vulvodinia.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en donde el dolor inflamatorio comprende dolor por artritis reumatoide.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o

disminución de la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en donde el dolor idiopático comprende dolor de fibromialgia.

En aún otro aspecto, la invención presenta compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en donde el dolor idiopático comprende dolor distrofia simpática refleja.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de tos patológica.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor agudo. En algunos aspectos, el dolor agudo comprende el dolor postquirúrgico agudo.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para usar en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor por reemplazo articular, dolor de cirugía de tejidos blandos, dolor post-toracotomía, dolor post-mastectomía, dolor hemorroidectomía, dolor por herniorrafia, dolor por bunionectomía o dolor por abdominoplastia).

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor por bunionectomía.

En aún otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor de artroplastia de hombro o dolor de artroscopia de hombro.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor por herniorrafía.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor por abdominoplastia.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor visceral. En algunos aspectos, el dolor visceral comprende el dolor visceral de la abdominoplastia.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método de tratamiento o

disminución de la gravedad en un sujeto de una enfermedad neurodegenerativa. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende esclerosis múltiple. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende el síndrome de Pitt Hopkins (PTHS).

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método en donde el sujeto se trata con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados simultáneamente con, antes o después del tratamiento con una cantidad eficaz del compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del canal de sodio.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para usar en un método para inhibir un canal de sodio regulado por voltaje en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este. En otro aspecto, el canal de sodio regulado por voltaje es $Na_V1.8$.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para usar en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor agudo, dolor subagudo y crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor nociplástico, artritis, migraña, cefaleas en brotes, dolores de cabeza por tensión y todas las demás formas de dolores de cabeza, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, dolor neuropático central de esclerosis múltiple y síndrome del intestino irritable, incontinencia, tos patológica, dolor visceral, dolor de artrosis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de espalda crónico inespecífico, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor moderado, dolor intenso, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor de artroplastia, dolor en la cirugía de tejidos blandos, dolor post-toracotomía, dolor post-mastectomía, dolor por herniorrafia, dolor por bunionectomía o dolor por abdominoplastia), dolor por cáncer, incluido el dolor crónico por cáncer y el dolor intercurrente por cáncer, accidente cerebrovascular (por ejemplo, dolor neuropático central tras el accidente cerebrovascular), trastornos asociados al latigazo, fracturas por fragilidad, fracturas de la columna vertebral, espondilitis anquilosante, pénfigo, enfermedad de Raynaud, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, epidermólisis bullosa, gota, artritis idiopática juvenil, melorreostosis, polimialgia reumática, pioderma gangrenoso, dolor crónico generalizado, hiperostosis esquelética idiopática difusa, dolor de degeneración/hernia discal, radiculopatía, síndrome de la articulación facetaria, síndrome de cirugía de espalda fallida, quemaduras, síndrome del túnel carpiano, dolor de la enfermedad de Paget, estenosis del canal

espinal, espondilodiscitis, mielitis transversa, síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Fabry, mastocitosis, neurofibromatosis, dolor neuropático ocular, sarcoidosis, espondilólisis, espondilolistesis, mucositis oral inducida por quimioterapia, osteoartropatía neuropática de Charcot, trastorno de la articulación temporomandibular, artroplastias articulares dolorosas, dolor torácico no cardiaco, pudendal, cólico renal, enfermedades del tracto biliar, úlceras vasculares en las piernas, dolor en la enfermedad de Parkinson, dolor en la enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por el estrés, angina inducida por el ejercicio, palpitaciones, hipertensión, o motilidad gastrointestinal anormal.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para usar en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de dolor de cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; artrosis; estenosis espinal; lumbalgia neuropática; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor en la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; dolor pancreático; dolor por SCI; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; dolor de cabeza por tensión; cefaleas en brotes; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia posherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia del trigémino; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatía sensitiva hereditaria; lesión nerviosa periférica; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por la quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posquirúrgico persistente/crónico (por ejemplo, posterior a la amputación, postoracotomía, posterior a la cirugía cardiaca), dolor posterior a la mastectomía; dolor central; dolor por lesión en la médula espinal; dolor tras el accidente cerebrovascular; dolor talámico; dolor fantasma (por ejemplo, después de la extracción de la extremidad inferior, extremidad superior, mama); dolor intratable; dolor agudo, dolor posquirúrgico agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor en las articulaciones; lumbalgia mecánica; dolor de cuello; tendonitis; dolor por lesiones; dolor por ejercicio; dolor visceral agudo; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; dolor torácico, dolor cardiaco; dolor pélvico, dolor cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor de parto; dolor en la cesárea; dolor inflamatorio agudo, dolor por quemaduras, dolor traumático; dolor intermitente agudo, endometriosis; dolor por herpes zóster agudo; anemia de células falciformes; pancreatitis aguda; dolor intercurrente; dolor orofacial; dolor de sinusitis; dolor dental; dolor de la esclerosis múltiple (EM); dolor en la depresión; dolor de lepra; dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebótico; dolor de Guillain-Barré; piernas dolorosas y dedos de los pies en movimiento; síndrome de Haglund; dolor por eritromelalgia; dolor de la enfermedad de Fabry; enfermedad urogenital y de la vejiga; incontinencia urinaria, tos patológica; vejiga hiperactiva; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (CI); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I, síndrome de dolor regional complejo (CRPS) tipo II; dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, tinnitus, o dolor inducido por la angina.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para su uso en un método para tratar o disminuir la gravedad en un sujeto de neuralgia del trigémino, migrañas tratadas con bótox, radiculopatía cervical, neuralgia occipital, neuropatía axilar, neuropatía radial, neuropatía cubital, plexopatía braquial, radiculopatía torácica, neuralgia intercostal, radiculopatía lumbrosacral, neuralgia iliolingual, neuralgia pudendal, neuropatía femoral, meralgia parestética, neuropatía safena, neuropatía ciática, neuropatía peroneal, neuropatía tibial, plexopatía lumbosacra, dolor traumático de muñón de neuroma o dolor posamputación.

Elaboración de medicamentos

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para la fabricación de un medicamento.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para la fabricación de un medicamento para su uso en la inhibición de un canal de sodio regulado por voltaje. En otro aspecto, el canal de sodio regulado por voltaje es $Na_V1.8$.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor por herniorrafia, dolor por bunionectomía o dolor por abdominoplastia), dolor visceral, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, tos patológica, o arritmia cardíaca.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor crónico, dolor intestinal, dolor neuropático, dolor musculoesquelético, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor idiopático, dolor posquirúrgico, dolor por herniorrafia, dolor por bunionectomía, esclerosis múltiple, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, incontinencia, o arritmia cardiaca.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica descrita en la presente, para la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de dolor intestinal, en donde el dolor intestinal comprende dolor inflamatorio de la enfermedad intestinal, dolor de la enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, endometriosis, enfermedad de ovario poliquístico, salpingitis, cervicitis o dolor de cistitis intersticial.

En otro aspecto más, la invención proporciona un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de dolor neuropático. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende neuralgia posherpética, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía diabética o neuropatía idiopática de fibras pequeñas. En algunos aspectos, el dolor neuropático comprende la neuropatía diabética (por ejemplo, neuropatía periférica diabética).

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este para la fabricación de un medicamento para su uso en un tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor neuropático, en donde el dolor neuropático comprende neuralgia posherpética, neuralgia diabética, neuropatía sensitiva dolorosa asociada al VIH, neuralgia del trigémino, glosodinia, dolor post-amputación, dolor fantasma, neuroma doloroso; neuroma traumático; el neuroma de Morton; lesión nerviosa discontinua, estenosis espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor radicular, dolor de ciática; lesión por avulsión nerviosa, lesión por avulsión del plexo braquial; síndrome de dolor regional complejo, neuralgia inducida por terapia farmacológica, la neuralgia inducida por la quimioterapia contra el cáncer, neuralgia inducida por el tratamiento retroviral, neuropatía inducida por el VIH; dolor después de una lesión de la médula espinal, dolor de estenosis espinal, neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía idiopática de fibras pequeñas, neuropatía sensitiva idiopática o neuropatía autonómica del trigémino.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético. En algunos aspectos, el dolor musculoesquelético comprende el dolor por artrosis.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de la misma para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor musculoesquelético, en donde el dolor musculoesquelético comprende dolor de artrosis, dolor de espalda, dolor de frío, dolor por quemaduras o dolor dental.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en donde el dolor inflamatorio comprende el dolor de artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante o vulvodinia.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de

un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor inflamatorio, en donde el dolor inflamatorio comprende el dolor de artritis reumatoide.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en donde el dolor idiopático comprende el dolor por fibromialgia.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor idiopático, en donde el dolor idiopático comprende el dolor distrofia simpática refleja.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de tos patológica.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de dolor agudo. En algunos aspectos, el dolor agudo comprende el dolor postquirúrgico agudo.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor de artroplastia, dolor de cirugía de tejidos blandos, dolor post-toracotomía, dolor post-mastectomía, dolor hemorroidectomía, dolor por herniorrafia, dolor por bunionectomía o dolor por abdomoplastia).

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de dolor por herniorrafia.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de dolor por bunionectomía.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de dolor de artroplastia de hombro o dolor de artroscopia de hombro.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de dolor por abdominoplastia.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad en un sujeto de dolor visceral. En algunos aspectos, el dolor visceral comprende el dolor visceral de la abdominoplastia.

En otro aspecto, la invención presenta un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de este, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad en un sujeto de una enfermedad neurodegenerativa. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende esclerosis múltiple. En algunos aspectos, la enfermedad neurodegenerativa comprende el síndrome de Pitt Hopkins (PTHS).

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este para la fabricación de un medicamento para su uso en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales administrados simultáneamente con, antes o después del tratamiento con el compuesto o composición farmacéutica. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del canal de sodio.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, dolor subagudo y crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor nociplástico, artritis, migraña, cefaleas en brotes, dolores de cabeza por tensión y todas las demás formas de dolores de cabeza, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia, afecciones epilépticas, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, dolor neuropático central de esclerosis múltiple y síndrome del intestino irritable, incontinencia, tos patológica, dolor visceral, dolor de artrosis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de espalda crónico inespecífico, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor moderado, dolor intenso, dolor intratable, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor posquirúrgico (por ejemplo, dolor de artroplastia, dolor en la cirugía de tejidos blandos, dolor post-toracotomía, dolor post-mastectomía, dolor por herniorrafia, dolor por bunionectomía o dolor por abdominoplastia), dolor por cáncer, incluido el dolor crónico por cáncer y el dolor intercurrente por cáncer, accidente cerebrovascular (por ejemplo, dolor neuropático central tras el accidente cerebrovascular), trastornos asociados al latigazo, fracturas por fragilidad, fracturas de la columna vertebral, espondilitis anquilosante, pénfigo, enfermedad de Raynaud, esclerodermia, lupus

eritematoso sistémico, epidermólisis bullosa, gota, artritis idiopática juvenil, melorreostosis, polimialgia reumática, pioderma gangrenoso, dolor crónico generalizado, hiperostosis esquelética idiopática difusa, dolor de degeneración/hernia discal, radiculopatía, síndrome de la articulación facetaria, síndrome de cirugía de espalda fallida, quemaduras, síndrome del túnel carpiano, dolor de la enfermedad de Paget, estenosis del canal espinal, espondilodiscitis, mielitis transversa, síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Fabry, mastocitosis, neurofibromatosis, dolor neuropático ocular, sarcoidosis, espondilólisis, espondilolistesis, mucositis oral inducida por quimioterapia, osteoartropatía neuropática de Charcot, trastorno de la articulación temporomandibular, artroplastias articulares dolorosas, dolor torácico no cardiaco, pudendal, cólico renal, enfermedades del tracto biliar, úlceras vasculares en las piernas, dolor en la enfermedad de Parkinson, dolor en la enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por el estrés, angina inducida por el ejercicio, palpitaciones, hipertensión, o motilidad gastrointestinal anormal.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este para la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o la disminución de la gravedad de dolor de cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; artrosis; estenosis espinal; lumbalgia neuropática; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor en la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; dolor pancreático; dolor por SCI; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; dolor de cabeza por tensión; cefaleas en brotes; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia posherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia del trigémino; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatía sensitiva hereditaria; lesión nerviosa periférica; neuromas dolorosos; descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por la quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posquirúrgico persistente/crónico (por ejemplo, posterior a la amputación, postoracotomía, posterior a la cirugía cardiaca), dolor posterior a la mastectomía; dolor central; dolor por lesión en la médula espinal; dolor tras el accidente cerebrovascular; dolor talámico; dolor fantasma (por ejemplo, después de la extracción de la extremidad inferior, extremidad superior, mama); dolor intratable; dolor agudo, dolor posquirúrgico agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor en las articulaciones; lumbalgia mecánica; dolor de cuello; tendonitis; dolor por lesiones; dolor por ejercicio; dolor visceral agudo; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; dolor torácico, dolor cardiaco; dolor pélvico, dolor cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor de parto; dolor en la cesárea; dolor inflamatorio agudo, dolor por quemaduras, dolor traumático; dolor intermitente agudo, endometriosis; dolor por herpes zóster agudo; anemia de células falciformes; pancreatitis aguda; dolor intercurrente; dolor orofacial; dolor de sinusitis; dolor dental; dolor de la esclerosis múltiple (EM); dolor en la depresión; dolor de lepra; dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebótico; dolor de Guillain-Barré; piernas dolorosas

y dedos de los pies en movimiento; síndrome de Haglund; dolor por eritromelalgia; dolor de la enfermedad de Fabry; enfermedad urogenital y de la vejiga; incontinencia urinaria, tos patológica; vejiga hiperactiva; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (CI); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (CRPS), tipo I, síndrome de dolor regional complejo (CRPS) tipo II; dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, tinnitus, o dolor inducido por la angina.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad de neuralgia del trigémino, migrañas tratadas con bótox, radiculopatía cervical, neuralgia occipital, neuropatía axilar, neuropatía radial, neuropatía cubital, plexopatía braquial, radiculopatía torácica, neuralgia intercostal, radiculopatía lumbrosacral, neuralgia iliolingual, neuralgia pudendal, neuropatía femoral, meralgia parestética, neuropatía safena, neuropatía ciática, neuropatía peroneal, neuropatía tibial, plexopatía lumbosacra, dolor traumático de muñón de neuroma o dolor posamputación.

Administración de compuestos, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones

En ciertas modalidades de la invención una “cantidad eficaz” de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica de esta es esa cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las condiciones descritas anteriormente.

Los compuestos, sales y composiciones, de acuerdo con el método de la invención, pueden administrarse mediante el uso de cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las enfermedades por dolor o no dolor descritas en la presente descripción. La cantidad exacta necesaria varía entre los sujetos según la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la afección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos, sales y composiciones de la invención se formulan preferentemente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Según su uso en la presente, la expresión “forma de dosificación unitaria” hace referencia a una unidad físicamente separada del agente adecuado para el sujeto que se desee tratar. No obstante, se debe comprender que el médico tratante decidirá el uso total diario de los compuestos, sales y composiciones de la invención dentro de los parámetros de la opinión médica bien fundada. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que se desee tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto o sal específico que se utilice; la composición específica que se utilice; la edad, el peso corporal, la salud global, el sexo y la dieta del sujeto; el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto o sal específico que se utilice; la duración del tratamiento; los fármacos que se utilicen junto con el compuesto o sal específico que se utilice o al mismo tiempo que este y factores similares conocidos en la técnica médica. El término “sujeto” o “paciente”, como se usa en la presente descripción, significa un animal, preferentemente un mamífero, y con la máxima preferencia un humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópicamente (como por polvos, ungüentos o gotas), bucalmente, como un atomizador oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la afección que se trata. En ciertas modalidades, el compuesto, las sales y las composiciones de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 1,000 mg/kg, una o más veces al día, eficaces para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otras, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del compuesto activo o sal, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, aceituna, ricino, y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de estos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumados.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes de dispersión o humectación adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril, suspensión o emulsión en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, la U.S.P. y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles y fijos se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo suave que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o mediante la incorporación de agentes esterilizadores en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Para prolongar el efecto de los compuestos de la invención, a menudo es conveniente ralentizar la absorción de los compuestos de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la

absorción retrasada de una forma de compuesto administrado parenteralmente se logra al disolver o suspender el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se producen formando matrices de microencápsula del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. En dependencia de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del compuesto puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando el compuesto o sal de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera supositoria que son sólidas a temperatura ambiente pero líquidas a temperatura corporal y por lo tanto se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, comprimidos, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo o sal se mezcla con al menos un inerte, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, patata o almidón de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes como el talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, glicoles de polietileno sólido, lauril sulfato de sodio, y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina suaves y duras mediante el uso de tales excipientes como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicol de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el o los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en

cápsulas de gelatina suaves y duras mediante el uso de tales excipientes como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicol de alto peso molecular y similares.

El compuesto activo o sal también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de liberación controlada y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo o sal puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender, además, como es la práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, los lubricantes para comprimidos y otros auxiliares para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes amortiguadores. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el o los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto o sal de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o amortiguador necesario que pueda ser necesario. La formulación oftalmológica, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan como dentro del alcance de esta invención. Además, la invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se preparan mediante la disolución o dispensación del compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse ya sea proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Como se describió generalmente anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de los canales de sodio regulados por voltaje. En una modalidad, los compuestos son inhibidores de $Na_V1.8$ y por lo tanto, sin desear unirse a ninguna teoría particular, los compuestos, sales y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno donde la activación o hiperactividad de $Na_V1.8$ está implicada en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación o hiperactividad de $Na_V1.8$ está implicada en una enfermedad, afección o trastorno en particular, la enfermedad, afección o trastorno también puede denominarse “enfermedad, afección o trastorno mediado por $Na_V1.8$”. En consecuencia, en

otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno donde la activación o hiperactividad de $Na_V1.8$ está implicada en el estado de la enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de $Na_V1.8$ puede analizarse de acuerdo con los métodos descritos generalmente en la Publicación Internacional núm. WO 2014/120808 A9 y la Publicación de los Estados Unidos núm. 2014/0213616 A1, ambas incorporadas mediante referencia en su totalidad, los métodos descritos en la presente descripción, y otros métodos conocidos y disponibles para un experto en la técnica.

Agentes terapéuticos adicionales

También se apreciará que los compuestos, sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención pueden emplearse en terapias combinadas, es decir, los compuestos, sales y composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente con, antes o después de, uno o más otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéuticas o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los procedimientos y/o agentes terapéuticos deseados y el efecto terapéutico deseado que se logrará. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto inventivo puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr diferentes efectos (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en la presente descripción, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se trata". Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales ilustrativos incluyen, entre otros: analgésicos no opioides (indoles como etodolac, indometacina, sulindac, tolmetin; naftilalcanonas como la nabumetona; oxicams como piroxicam; derivados de para-aminofenol, como acetaminofeno; ácidos propiónicos como fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozin; salicilatos como la aspirina, trisalicilato de colina y magnesio, diflunisal; fenamatos tales como ácido meclofenámico, ácido mefenámico; y pirazoles como fenilbutazona); u agonistas opioides (narcóticos) (como la codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina, y pentazocina). Adicionalmente, los enfoques analgésicos no farmacológicos pueden usarse junto con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, también pueden utilizarse enfoques anestesiológicos (infusión intraespinal, bloqueo neural), neuroquirúrgicos (neurólisis de las vías del SNC), neuroestimuladores (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de la columna dorsal), de fisiatría (terapia física, dispositivos ortésicos, diatermia) o psicológicos (métodos cognitivos-hipnosis, biorretroalimentación o métodos conductuales). Los agentes o enfoques terapéuticos adecuados adicionales se describen generalmente en The Merck Manual, decimonovena edición, Ed. Robert S.

Porter y Justin L. Kaplan, Merck Sharp &❑ Corp., una filial de Merck & Co., Inc., 2011, y el sitio web de la Administración de Alimentos y Medicamentos, www.fda.gov, cuyos contenidos completos se incorporan a la presente mediante referencia.

En otra modalidad, se seleccionan agentes terapéuticos adecuados adicionales de los siguientes:

(1) un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfano, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina, pentazocina o difelikefalin;

(2) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, fenbufen, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno (incluido, entre otros, ibuprofeno intravenoso (por ejemplo, Caldolor®)), indometacina, cetoprofeno, ketorolaco (incluido, entre otros, trometamina de ketorolaco (por ejemplo, Toradol®)), ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, Meloxicam i.v. (por ejemplo, Anjeso®), nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;

(3) un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, tiamilal o tiopental;

(4) una benzodiacepina que tiene una acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;

(5) un antagonista de la histamina (H_1) que tiene una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorcicloizina;

(6) un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;

(7) un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadrina;

(8) un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan), ketamina, memantina, quinina de pirroloquinolina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipino, EN-3231 (MorphiDex®), una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel, incluido un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-l- piperidinil]-l-hidroxietil-3,4-dihidro-2(lH)-quinolinona;

(9) un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmedetomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-l, 2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;

(10) un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;

(11) un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina (Tegretol®), lamotrigina, topiramato, lacosamida (Vimpat®) o valproato;

(12) un antagonista de la taquicinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11 -tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[l,4]diazocino[2,l-g][l,7]-naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5- [[(2R,3S)-2-[(lR)-l-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-l,2-dihidro-3H-l,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);

(13) un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de troposio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;

(14) un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;

(15) un analgésico de alquitrán de carbón, en particular paracetamol;

(16) un neuroléptico como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidone, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserin, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinertant, Miraxion® o sarizotan;

(17) un agonista del receptor vaniloide (por ejemplo, resinferatoxina o civamida) o antagonista (por ejemplo, capsazepina, GRC-15300);

(18) un beta-adrenérgico tal como propranolol;

(19) un anestésico local tal como mexiletina;

(20) un corticosteroide tal como dexametasona;

(21) un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista 5-$HT_{1B/1D}$ tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;

(22) un antagonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-l-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);

(23) un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-l-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidinilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;

(24) Tramadol®, Tramadol ER (Ultram ER®), Tramadol IV, Tapentadol ER (Nucynta®);

(25) un inhibidor de PDE5, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-l-piperazinil-sulfonil)fenil]-l-metil-3-n-propil-l,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)- 2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenedioxifenil)-pirazino[2',l':6,l]-pirido[3,4-b]indol-l,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-l-il-l-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,l-f][l,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(l-etil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7*H*- pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(l-isopropil-3-azetidinil)-2,6-dihidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-l-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H- pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-

[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-l-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(l- metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-lH-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(l-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;

(26) un ligando alfa-2-delta como gabapentina (Neurontin®), gabapentina GR (Gralise®), gabapentina, enacarbil (Horizant®), pregabalina (Lyrica®), 3-metilgabapentina, ácido (l[alfa],3[alfa],5[alfa])(3-amino-metil-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(lR,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(l-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(l-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;

(27) un cannabinoide como KHK-6188;

(28) antagonista metabotrópico del receptor del subtipo 1 de glutamato (mGluRl);

(29) un inhibidor de la recaptación de la serotonina tal como sertralina, sertralina metabolito desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilo de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram, desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;

(30) un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como la maprotilina, lofepramina, mirtazapina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, el metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenlina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;

(31) un inhibidor doble de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina (Cymbalta®), milnaciprán e imipramina;

(32) un inhibidor inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS) tal como S-[2-[(l-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(l-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(l-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(l-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[(lR,3S)-3-amino-4-hidroxi-l-(5-tiazolil)-butil]tio]-S-cloro-S-piridinacarbonitrilo; 2-[[(lR,3S)-3-amino-4-hidroxi-l-(5- tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[(lR,3S)-3-amino-4-hidroxi-l-(5-tiazolil) butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo, 2-[[(lR,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina, NXN-462, o guanidinoetildisulfuro;

(33) un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezilo;

(34) un antagonista de la prostaglandina E2 subtipo 4 (EP4) tal como *N*-[({2-[4-(2-etil-4,6- dimetil-lH-imidazo[4,5-c]piridin-l-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4- metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(15)-l-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3- il]carbonil}amino)etil]benzoico;

(35) un antagonista del leucotrieno B4; tal como ácido l-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP- 105696), ácido 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870;

(36) un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-l-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5- trimetil-6-(3-piridilmetil)-l,4-benzoquinona (CV-6504);

(37) un bloqueador del canal de sodio, tal como lidocaína, lidocaína más crema de tetracaína (ZRS-201) o acetato de eslicarbazepina;

(38) un bloqueador $Na_V1.7$, tal como XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893 BIIB-074 (Vixotrigine), BIIB-095, ASP-1807, DSP-3905, OLP-1002, RQ-00432979, FX-301, DWP-1706, DWP-17061, IMB-110, IMB-111, IMB-112 y tales como las descritas en WO2011/140425 (US2011/306607); WO2012/106499 (US2012196869); WO2012/112743 (US2012245136); WO2012/125613 (US2012264749), WO2012/116440 (US2014187533), WO2011026240 (US2012220605), US8883840, US8466188, WO2013/109521 (US2015005304), WO2020/117626, WO2021/252822, WO2021/252818, WO2021/252820, WO2014/201173, WO2012/125973, WO2013/086229, WO2013/134518, WO2014/201206, o WO2016/141035, y CN111217776, el contenido total de cada solicitud incorporada por la presente mediante referencia;

(38a) un bloqueador $Na_V1.7$ tal como (2-bencilspiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il)-(4-isopropoxi-3-metil-fenil)metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoil]-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(4-isobutoxi-3-metoxi-fenil)metanona, 1-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)-3-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etoxi]propan-2-ol, (4-butoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-(5-isopropoxi-6-metil-2-piridil)metanona, (4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, 5-[2-metil-4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-carbonil]fenil]piridina-2-carbonitrilo, (4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidro-2H-pirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoil]-2-metil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-6-metil-piridina-2-carbonil)-3,3-dimetil-spiro[2,4-

dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopentiloxipiridina-2-carbonil)-2-metil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, (4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopentiloxipiridina-2-carbonil)-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 1-[(3S)-2,3-dimetil-1'-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)benzoil]spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]fenil]metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-isopropoxi-6-metil-piridina-2-carbonil)-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 1-[1'-[4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]-2-metil-spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, (4-isopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona, [2-metil-6-(1-metilciclopropanocarbonil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)fenil]metanona, 4-bromo-N-(4-bromofenil)-3-[(1-metil-2-oxo-4-piperidil)sulfamoil]benzamida o (3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)spiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-1'-il]metanona.

(39) un bloqueador $Na_V1.8$, tal como PF-04531083, PF-06372865 y tales como se describen en WO2008/135826 (US2009048306), WO2006/011050 (US2008312235), WO2013/061205 (US2014296313), US20130303535, WO2013131018, US8466188, WO2013114250 (US2013274243), WO2014/120808 (US2014213616), WO2014/120815 (US2014228371) WO2014/120820 (US2014221435), WO2015/010065 (US20160152561), WO2015/089361 (US20150166589), WO2019/014352 (US20190016671), WO2018/213426, WO2020/146682, WO2020/146612, WO2020/014243, WO2020/014246, WO2020/092187, WO2020/092667 (US2020140411), WO2020/261114, WO2020/140959, WO2020/144375, WO2020/151728, WO2021/032074, WO2021/257490, WO/2021/257420, WO2021/257418, WO2022/263498, WO2022/235558, WO2022/235859, CN112390745, CN111808019, CN112225695, CN112457294, CN112300051, CN112300069, CN112441969, CN112479996 (WO2021/047622), y CN114591293, cuyo contenido total de cada solicitud incorporada en la presente mediante referencia;

(39a) un bloqueador $Na_V1.8$ tal como 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-

(perfluoroetil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-((5-fluoro-2-hidroxibencil)oxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(o-toliloxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, fosfato de [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metilo dihidrógeno, 2-(4-fluoro-2-(metil-d_3)fenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, fosfato de (4-(2-(4-fluoro-2-(metil-d_3)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metilo dihidrógeno, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)picolínico, 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinolina-3-carboxamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinolina-3-carboxamida, 3-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinolina-3-carboxamida, N-(3-sulfamoilfenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)picolínico, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(piridin-4-il)quinoxalina-2-carboxamida, 3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)quinoxalina-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida, N-(4-carbamoilfenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)quinoxalina-2-carboxamido)benzoico, N-(4-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)quinoxalina-2-carboxamida, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolínico, ácido 5-(2-(2,4-dimetoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzamido)picolínico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)benzoico, ácido 5-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzamido)picolínico, ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoico, ácido 5-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-

(perfluoroetil)benzamido)picolínico, ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)benzoico, 5-ácido (4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolínico, ácido 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoico, ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzamido)benzoico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)benzamido)benzoico, ácido 5-(4-(*terc*-butil)-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolínico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzamido)picolínico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)benzoico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)benzamido)picolínico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)benzamido)picolínico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)picolínico, ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)benzamido)benzoico, ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzamido)picolínico, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-(difluorometil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2,4-dicloro-6-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-bis(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometoxi)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-ciano-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometoxi)benzamida, 4-[[2-

fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, 4-[[3-cloro-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, 4-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(difluorometil)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida, 4-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-6-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2,3,4-trifluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida, N-(2-carbamoil-4-piridil)-3-fluoro-5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxamida, 4-[[6-[2-(difluorometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-6-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(4-carbamoil-3-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, 4-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-4-(trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzamida, 4-[[4-(difluorometoxi)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, 4-[[4-ciclopropil-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-2-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-4-(trifluorometil)benzamida, 5-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-(4-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)benzamida, o 4-[[2-fluoro-6-[3-fluoro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridina-2-carboxamida;

(40) un bloqueador $Na_V1.7$ y $Na_V1.8$ combinados, tales como DSP-2230, Lohocla201 o BL-1021;

(41) un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetrón;

(42) un agonista del receptor de TPRV 1, tal como capsaicina (NeurogesX®, Qutenza®); y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de estos;

(43) un antagonista del receptor nicotínico, tal como vareniclina;

(44) un antagonista del canal de calcio tipo N, tal como Z-160;

(45) un antagonista del factor de crecimiento nervioso, tal como tanezumab;

(46) un estimulante de la endopeptidasa, tal como senrebotasa;

(47) un antagonista de la angiotensina II, como EMA-401;

(48) paracetamol (incluido, entre otros, acetaminofeno por vía intravenosa (por ejemplo, Ofirmev®));

(49) bupivacaína (incluida, entre otras, la suspensión inyectable de liposoma de bupivacaína (por ejemplo, Exparel®) bupivacaína ER (Posimir), colágeno de bupivacaína (Xaracoll) y bupivacaína transdérmica (Eladur®)); y

(50) bupivacaína y combinación de meloxicam (por ejemplo, HTX-011).

En una modalidad, los agentes terapéuticos adecuados adicionales se seleccionan de V-116517, pregabalina, pregabalina de liberación controlada, ezogabina (Potiga®). Crema tópica de ketamina/amitriptilina (Amiket®), AVP-923, Perampanel (E-2007), Ralfinamida, bupivacaína transdérmica (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (Carisbamato), BMS-954561 o ARC-4558.

En otra modalidad, los agentes terapéuticos adecuados adicionales se seleccionan de N-(6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il)acetamida; N-(6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida; o 3-((4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)metil)oxetan-3-amina.

En otra modalidad, el agente terapéutico adicional se selecciona de un inhibidor de GlyT2/5HT2, como Operanserina (VVZ149), un modulador TRPV tal como CA008, CMX-020, NEO6860, FTABS, CNTX4975, MCP101, MDR16523, o MDR652, un inhibidor de EGR1 tal como Brivoglide (AYX1), un inhibidor de NGF tal como Tanezumab, Fasinumab, ASP6294, MEDI7352, a agonista de los opioides Mu, como Cebranopadol, NKTR181 (oxicodegol), un agonista CB-1 tal como NEO1940 (AZN1940), un agonista de imidazolina 12 tal como CR4056 o un modulador p75NTR-Fc tal como LEVI-04.

En otra modalidad, el agente terapéutico adicional es oliceridina o ropivacaína (TLC590).

En otra modalidad, el agente terapéutico adicional es un bloqueador de $Na_V1.7$ tal como ST-2427, ST-2578 y/o los descritos en WO2010/129864, WO2015/157559, WO2017/059385, WO2018/183781, WO2018/183782, WO2020/072835, y WO2022/036297 cuyo contenido completo de cada solicitud se incorpora a la presente mediante referencia.

En otra modalidad, el agente terapéutico adicional es ASP18071, CC-8464, ANP-230, ANP-231, NOC-100, NTX-1175, ASN008, NW3509, AM-6120, AM-8145, AM-0422, BL-017881, NTM-006, Opiranserin (Unafra^{TM}), brivoligide, SR419, NRD.E1, LX9211, LY3016859, ISC-17536, NFX-88, LAT-8881, AP-235, NYX 2925, CNTX-6016, S-600918, S-637880, RQ-00434739, KLS-2031, MEDI 7352, o XT-150.

En otra modalidad, el agente terapéutico adicional es Olinvyk, Zynrelef, Seglentis, Neumentum, Nevakar, HTX-034, CPL-01, ACP-044, HRS-4800, Tarlige, BAY2395840, LY3526318, Eliapixant, TRV045, RTA901, NRD1355-E1, MT-8554, LY3556050, AP-325, tetrodotoxina, Otenaproxesul, CFTX-1554, Funapide, iN1011-N17, JMKX000623/ODM-111, ETX-801, OLP-1002, ANP-230/DSP-2230, iN1011-N17, DSP-3905 o ACD440,

En otra modalidad, el agente terapéutico adicional es un inhibidor del canal de sodio (también conocido como bloqueador del canal de sodio), tal como los bloqueadores de $Na_V1.7$ y $Na_V1.8$ identificados anteriormente.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no puede ser mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. La cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas actualmente puede variar de aproximadamente 10 % a 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente activo terapéuticamente.

Los compuestos y sales de esta invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de esta también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. En consecuencia, la invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto o sal de la invención como se describió generalmente anteriormente, y en clases y subclases en la presente descripción, y un portador adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En aún otro aspecto, la invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto o sal de la invención como se describió generalmente anteriormente, y en clases y subclases en la presente descripción, y un portador adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de los Estados Unidos 6,099,562; 5,886,026; y 5,304,121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilenvinílico, y mezclas de estos. Los revestimientos pueden cubrirse opcionalmente además con una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de estos para impartir características de liberación controladas en la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de $Na_V1.8$ en una muestra biológica o un sujeto, cuyo método comprende administrar al sujeto, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. El término “muestra biológica”, como se usa en la presente descripción, incluye, entre otros, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos de estos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de estos.

La inhibición de la actividad de $Na_V1.8$ en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, entre otros, el estudio de los canales de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores del canal de sodio.

Síntesis de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales conocidos mediante los métodos descritos en los Ejemplos, otros métodos similares y otros métodos conocidos por un experto en la técnica. Como apreciaría un experto en la técnica, los grupos funcionales de los compuestos intermediarios en los métodos descritos a continuación pueden necesitar protegerse mediante grupos de protección adecuados. Los grupos de protección pueden añadirse o eliminarse de acuerdo con técnicas estándar, que son bien conocidas por los expertos en la técnica. El uso de grupos protectores se describe en detalle en T.G.M. Wuts y otros, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4.° ed. 2006).

Análogos radiomarcados de los compuestos de la invención

En otro aspecto, la invención se refiere a análogos radiomarcados de los compuestos de la invención. Como se usa en la presente descripción, el término "análogos radiomarcados de los compuestos de la invención" se refiere a compuestos que son idénticos a los compuestos de la invención, como se describe en la presente descripción, que incluyen todas las modalidades de estos, excepto que uno o más átomos se han sustituido con un radioisótopo del átomo presente en los compuestos de la invención.

Como se usa en la presente descripción, el término "radioisótopo" se refiere a un isótopo de un elemento que se conoce que sufre desintegración radiactiva espontánea. Los ejemplos de radioisótopos incluyen ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl y similares, así como los isótopos para los que se identifica un modo de desintegración en V.S. Shirley y C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (enero de 1980).

Los análogos radiomarcados pueden usarse de varias maneras beneficiosas, que incluyen en varios tipos de ensayos, tales como ensayos de distribución de tejido de sustrato. Por ejemplo, los compuestos marcados con tritio (^{3}H) y/o carbono-14 (^{14}C) pueden ser útiles para diversos tipos de ensayos, tal como los ensayos de distribución de sustrato en tejido, debido a su preparación relativamente simple y excelente detectabilidad.

En otro aspecto, la invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los análogos radiomarcados, de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción en relación con los compuestos de la invención.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los análogos radiomarcados, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción en relación con los compuestos de la invención.

En otro aspecto, la invención se refiere a métodos para inhibir los canales de sodio regulados por voltaje y métodos para tratar o disminuir la gravedad de varias enfermedades y trastornos, incluido el dolor, en un sujeto que comprende administrar una cantidad eficaz de los análogos radiomarcados, sales farmacéuticamente aceptables de este, y composiciones farmacéuticas de este, de acuerdo con

cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción en relación con los compuestos de la invención.

En otro aspecto, la invención se refiere a análogos radiomarcados, sales farmacéuticamente aceptables de estos, y composiciones farmacéuticas de estos, para su uso, de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción en relación con los compuestos de la invención.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los análogos radiomarcados, o sales farmacéuticamente aceptables de este, y composiciones farmacéuticas de este, para la fabricación de medicamentos, de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción en relación con los compuestos de la invención.

En otro aspecto, los análogos radiomarcados, sales farmacéuticamente aceptables de estos, y composiciones farmacéuticas de estos, pueden emplearse en terapias de combinación, de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción en relación con los compuestos de la invención.

EJEMPLOS

Métodos generales. Se obtuvieron espectros de ^{1}H RMN como soluciones en un solvente deuterado apropiado tal como dimetil sulfóxido-d_6 (DMSO-d_6).

Los datos de pureza compuesta, tiempo de retención y espectrometría de masas de electropulverización (ESI-MS) se determinaron mediante análisis de LC/MS.

Método LC/MS: Las determinaciones de LC/MS se llevaron a cabo mediante el uso de una de las siguientes condiciones cromatográficas: 1) Agua BEH C8 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) 2 a 98 % de acetonitrilo en agua (10 mM de formiato de amonio, pH 9), 45 °C, velocidad de flujo 0.6 ml/min durante 5.0 min; 2) Kinetex EVO C18 (2.6 µm, 2.1 x 50 mm) 2 a 98 % de acetonitrilo en agua (10 mM de formiato de amonio, pH 9), 45 °C, velocidad de flujo 0.7 ml/min durante 4.0 min; 3) Kinetex EVO C18 (2.6 µm 2.1 x 50 mm) 2 a 98 % de acetonitrilo en agua (10 mM de formiato de amonio, pH 9), 45 °C, velocidad de flujo 1.0 ml/min durante 1.5 min; 4) Waters Acquity UPLC BEH C18 (1.7 µm, 30 x 2.1 mm) 1 a 99 % de acetonitrilo (0.035 % TFA) en agua (0.05 % TFA), 60 °C, velocidad de flujo = 1.5 ml/min durante 3 min; 6) Kinetex Polar C18 (2.6 µm, 3.0 x 50 mm) 5 a 95 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de ácido fórmico), velocidad de flujo 1.2 ml/min durante 6 min; 7) SunFire C18 (3.5 µm, 75 x 4.6 mm) 5 a 95 % inicial de acetonitrilo en agua (0.1 % de ácido fórmico) durante 1 min después gradiente lineal a 95 % de acetonitrilo durante 5 min. 45 °C, velocidad de flujo 1.5 ml/min durante 6 min; 8) XBridge C18 (5 µm, 4.6 x 75 mm) gradiente inicial 5 a 95 % de acetonitrilo (NH_4HCO_3), 6 min de ejecución con 1 min de equilibrado gradiente 0 a 3 min a 95 % de acetonitrilo y mantener durante 3 min, velocidad de flujo 1.5 ml/min; 9) Waters CSH C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) 2 a 98 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de TFA, pH 2), 45 °C, velocidad de flujo 0.6 ml/min durante 5.0 min; 10) Waters CSH C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) 2 a 95 % de acetonitrilo en

agua (0.1 % de ácido fórmico), 40 °C, velocidad de flujo 0.8 ml/min durante 4.6 min; 11) Waters BEH C18 (2.5 µm, 2.1 x 50 mm) 2 a 95 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de NH_3), 40 °C, velocidad de flujo 0.8 ml/min durante 4.6 min; 13) Waters BEH C18 (3.5 µm, 75 x 4.6 mm) gradiente inicial 5 a 95 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de ácido fórmico) después gradiente lineal a 95 % de acetonitrilo durante 4 min, mantener durante 2 min a 95 % de acetonitrilo, 45 °C, velocidad de flujo 1.5 ml/min durante 6 min; 14) Waters BEH C18 (2.5 µm, 2.1 x 50 mm) 2 a 50 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de NH_3), 40 °C, velocidad de flujo 0.8 ml/min durante 4.6 min; 15) Waters CSH C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) 2 a 98 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de TFA), 45 °C, velocidad de flujo 1.0 ml/min durante 1.5 min; 16) Waters CSH C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) 2 a 95 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de ácido fórmico), 40 °C, velocidad de flujo 0.8 ml/min durante 1.4 min; 17) YMC Triart C18 (3 µm, 33 x 2.1 mm) 2 a 98 % de acetonitrilo en agua (5 mM de NH_4OAc), velocidad de flujo 1.0 ml/min durante 3 min; 18) Waters BEH C18 (2.5 µm, 2.1 x 50 mm) 2 a 95 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de NH_3), 40 °C, velocidad de flujo 0.8 ml/min durante 1.4 min; 19) Waters Acquity UPLC BEH C18 (1.7 µm, 30 x 2.1 mm) 1 a 99 % de acetonitrilo (0.035 % de TFA) en agua (0.05 % de TFA), 60 °C, velocidad de flujo = 1.5 ml/min durante 5 min; 20) Waters BEH C18 (2.5 µm, 2.1 x 50 mm) 20 a 70 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de NH_3), 40 °C, velocidad de flujo 0.8 ml/min durante 4.60 min; 21) Kinetex Polar C18 (2.6 µm, 3.0 x 50 mm) 5 a 95 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de ácido fórmico), velocidad de flujo 1.2 ml/min durante 3 min; 22) Waters Acquity UPLC BEH C18 columna (1.7 µm, 30 × 2.1 mm) 1 a 99 % de acetonitrilo (0.035 % de TFA) en agua (0.05 % de TFA), 60 °C, velocidad de flujo = 1.5 ml/min durante 1 min; 23) YMC Triart C18 (3 µm, 33 x 2.1 mm) 2 a 98 % de acetonitrilo en agua (0.05 % de ácido fórmico), velocidad de flujo 1.0 ml/min durante 3 min; 24) Waters Acquity UPLC BEH C18 (1.7 µm, 30 x 2.1 mm) 1 a 99 % de acetonitrilo (0.05 % de formiato de amonio) en agua (0.05 % de formiato de amonio), 60 °C, velocidad de flujo = 1.5 ml/min durante 5 min; 25) Waters CSH C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) 2 a 98 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de TFA), 45 °C, velocidad de flujo 0.6 ml/min durante 4.0 min; 26) Acquity BEH C8 (1.7 µm, 50 x 2.1 mm) 2 a 98 % 90:10 de acetonitrilo:agua (0.05 % de ácido fórmico), velocidad de flujo 0.8 ml/min durante 3 min; 27) XBridge C18 (5 µm, 50 x 4.6 mm) 10 a 90 % de acetonitrilo en agua (10 mM de NH_4OAc), velocidad de flujo 1.2 ml/min durante 6 min; 28) YMC Triart C18 (3 µm, 33 x 2.1 mm) 5 a 95 % de acetonitrilo en agua (0.05 % de ácido fórmico), velocidad de flujo 1.0 ml/min durante 12 min; 29) Waters BEH C8 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) 50 a 95 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de NH_3), 40 °C, velocidad de flujo 0.8 ml/min durante 1.4 min.

Abreviaturas

A menos que se indique lo contrario, o cuando el contexto indique lo contrario, se entenderá que las siguientes abreviaciones tienen los siguientes significados:

Abreviatura	Significado
NMR	Resonancia magnética nuclear
ESI-MS	Espectrometría de masas por electropulverización

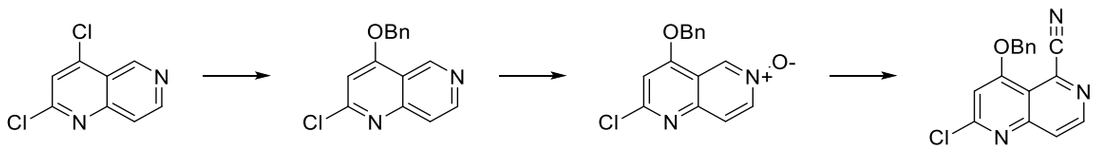
Abreviatura	Significado
LC/MS	Cromatografía líquida espectrometría de masas
UPLC	Cromatografía líquida de ultra rendimiento
HPLC/MS/MS	Espectrometría de masas en tándem/cromatografía de líquidos de alto rendimiento
SI	Estándar interno
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
SFC	Cromatografía de líquidos supercrítica
ESI	Ionización por electronebulización
g	Gramos
mg	Miligramos
kg	Kilogramos
L	Litro(s)
ml	Mililitros
µl	Microlitros
nl	Nanolitros
mol	Moles
mmol	Milimoles
hr, h	Horas
min	Minutos
ms	Milisegundos
mm	Milímetros
µm	Micrómetros
nm	Nanómetro
MHz	Megahertz
Hz	Hertz
N	Normal (concentración)
M	Molar (concentración)
mM	Milimolar (concentración)
µM	Micromolar (concentración)
ppm	Partes por millón
% p/v	Concentración peso-volumen
% p/p	Concentración de peso-peso
t-BuOH	*Alcohol terc*-butílico
CDI	1,1'-carbonil diimidazol
DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
DCM	Diclorometano

Abreviatura	Significado
DCE	Dicloroetano
DIEA, DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	N,N-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DRG	Ganglios de la raíz dorsal
EDC.HCl	Clorhidrato de etil carbodiimida
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HOBt	Hidroxibenzotriazol
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
T3P	Anhídrido propilfosfónico, es decir, 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano
KOAc	Acetato de potasio
m-CPBA	*Ácido metacloroperoxibenzoico*
MeOH	Metanol
MTBE	Éter *terc*-butil metílico
NaOH	Hidróxido de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidona
NMO	N-óxido de N-metilmorfolina
PPTS	Sulfonato de paratolueno de piridinio
TBAB	Bromuro de tetra-n-butilamonio
TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
TBSCl	Cloruro de *terc*-butildimetilsililo
TBSOTf	*Trifluorometanosulfonato de terc*-butildimetilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
RB	De fondo redondo (Matraz)
TA	Temperatura ambiente
ca.	Alrededor de (aproximadamente)
E-VIPR	Lector de sonda de iones de voltaje de estimulación eléctrica

Abreviatura	Significado
HEK	Riñón embrionario humano
KIR2.1	Canal de iones de potasio del rectificador interno 2.1
DMEM	Medio modificado de Eagle de Dulbecco
FBS	Suero fetal bovino
NEAA	Aminoácidos no esenciales
HEPES	Ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etanosulfónico
$DiSBAC_6(3)$	Oxonol de bis(ácido 1,3-dihexil-tiobarbitúrico) trimetina
CC2-DMPE	Fosfatidiletanolamina de clorocoumarin-2-dimiristoilo
VABSC-1	Compuesto de supresión de fondo del ensayo de voltaje
HS	Suero humano
BSA	Albúmina sérica bovina

Ejemplo 1

Intermediario A - 1



Etapa 1: 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina

A una mezcla de 2,4-dicloro-1,6-naftiridina (1.0 g, 4.9 mmol) y alcohol bencílico (0.5 ml, 4.8 mmol) en DMF (10 ml) y 2-MeTHF (10 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 208 mg, 5.20 mmol) por porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h seguido de calentamiento gradual a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla agitadora de 0,1 M de HCl acuoso (50 ml) y 2-MeTHF (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-MeTHF (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), 1:1 agua/salmuera (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptanos al 0-35 %) proporcionó 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina (528 mg, 38 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 270.06, encontrada 271.1 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.58 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 5.9, 0.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 5.34 (s, 2H).

Etapa 2: 4-benciloxi-2-cloro-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io

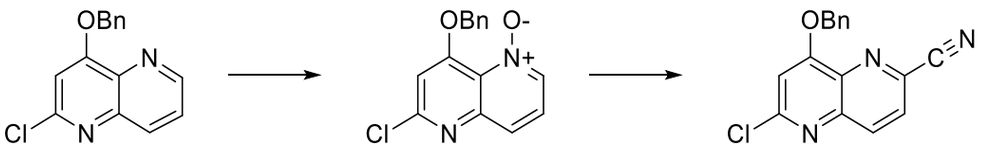
A una solución de 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina (1.75 g, 6.46 mmol) en DCM (14 ml) a 0 °C se añadió mCPBA (1.6 g, 7.14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se diluyó con 2 M de carbonato de sodio acuoso (60 ml) y agua (90 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM adicional (3 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-benciloxi-2-cloro-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (1.796 g, 97 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 286.05,

encontrada 287.1 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 - 8.94 (m, 1H), 8.30 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.6 Hz, 5H), 6.93 (s, 1H), 5.29 (s, 2H).

Etapa 3: 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo

A una solución de 4-benciloxi-2-cloro-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (1.0 g, 3.5 mmol) en DCM (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió trimetilsililformonitrilo (1.3 ml, 9.8 mmol), seguido de la adición de TEA (1.25 ml, 8.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo/DCM) proporcionó 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (840 mg, 81 %). ESI-MS *m/z* calc. 295.05, encontrada 296.1 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 3H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 5.61 (s, 2H).

Intermediario A - 2



Etapa 1: 8-benciloxi-6-cloro-1-oxido-1,5-naftiridin-1-io

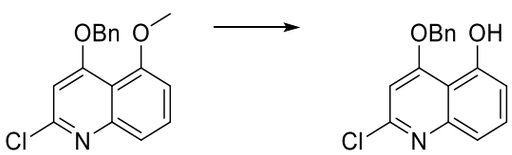
Se preparó 8-benciloxi-6-cloro-1-oxido-1,5-naftiridin-1-io a partir de 4-benciloxi-2-cloro-1,5-naftiridina (Intermediario A - 31) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario A - 4, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 286.05, encontrada 287.1 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.62 minutos.

Etapa 2: 8-benciloxi-6-cloro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo

El 8-Benciloxi-6-cloro-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo se preparó a partir de 8-benciloxi-6-cloro-1-oxido-1,5-naftiridin-1-io mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el **Intermediario A - 4**, etapa 3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 5.50 (s, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 295.05, encontrada 296.1 $(M+1)^+$.

Intermediario A - 3

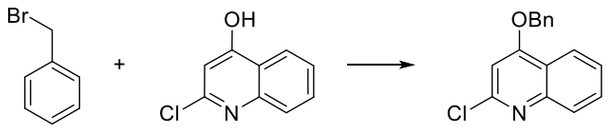
Etapa 1: 4-benciloxi-2-cloro-quinolin-5-ol



Una mezcla de 4-benciloxi-2-cloro-5-metoxi-quinolina (100 mg, 0,334 mmol), bromuro de hidrógeno (2.0 ml de 48 % p/v, 11.7 mmol), yoduro de sodio (50 mg, 0.33 mmol) se calentó a 90 °C durante 18 h. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (1-100 % de CH_3CN/agua) proporcionó 4-benciloxi-2-cloro-quinolin-5-ol (14 mg, 15 %). ESI-MS *m/z* calc. 285.06, encontrada 286.05 $(M+1)^+$.

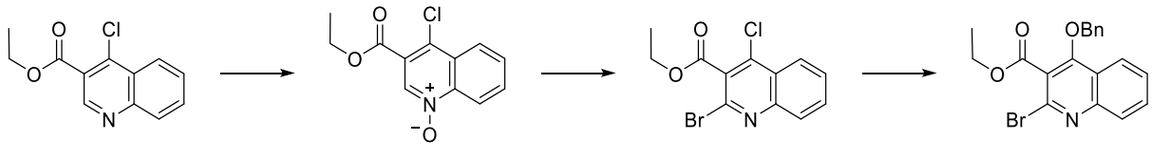
Intermediario A - 4

Etapa 1: 4-benciloxi-2-cloro-quinolina



El hidruro de sodio (16 mg, 0,68 mmol) se añadió en porción a 2-cloroquinolin-4-ol (102 mg, 0.570 mmol) en DMF (1 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y se enfrió nuevamente a 0 °C y se añadió bromuro de bencilo (75 µl, 0.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se repartió entre salmuera (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía con gel de sílice (1-100 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 4-benciloxi-2-cloro-quinolina (139 mg, 90 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 269.06, encontrada 270.11 $(M+1)^+$.

Intermediario A - 5



Etapa 1: 4-cloro-1-oxido-quinolin-1-io-3-carboxilato de etilo

El 4-cloro-1-óxido-quinolin-1-io-3-carboxilato de etilo se preparó a partir de 4-cloroquinolin-3-carboxilato de etilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario A - 4, etapa 2 mediante el uso de cloroformo como el solvente. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.52 - 8.42 (m, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 251.03, encontrada 252.1 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-bromo-4-cloro-quinolina-3-carboxilato de etilo

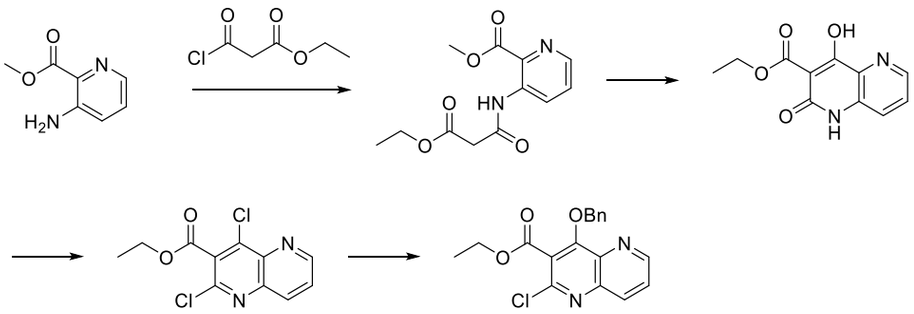
Se añadió $POBr_3$ (1.20 g, 3.98 mmol) a una solución de 4-cloro-1-oxido-quinolina-3-carboxilato de etilo (1.0 g, 3.5 mmol) en cloroformo (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua helada (30 ml) a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 1.17 g de un sólido naranja. El producto crudo se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo/heptanos) para proporcionar 2-bromo-4-cloro-quinolina-3-carboxilato de etilo (771 mg, 69 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 312.95, encontrada 314.0 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 4-benciloxi-2-bromo-quinolina-3-carboxilato de etilo

El 4-benciloxi-2-bromo-quinolina-3-carboxilato de etilo se preparó a partir de 2-bromo-4-cloro-quinolina-3-carboxilato de etilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el

Intermediario A - 1, etapa 1 mediante el uso de DMF como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 385.03, encontrada 386.0 $(M+1)^+$.

Intermediario A - 6



Etapa 1: 3-[(3-etoxi-3-oxo-propanoil)amino]piridina-2-carboxilato de metilo

A metil 3-aminopiridina-2-carboxilato (20.0 g, 132 mmol) en DCM (200 ml) se añadió etil 3-cloro-3-oxo-propanoato (19.8 g, 132 mmol). La reacción se agitó en reflujo durante 45 min y después se enfrió a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió DCM (600 ml) y la solución orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (600 ml) y salmuera (400 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 3-[(3-etoxi-3-oxo-propanoil)amino]piridina-2-carboxilato de metilo (26.16 g, 72 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.53 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 8.46 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.52 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 2H), 4.06 (d, 3H, *J* = 1.8 Hz), 3.57 (d, 2H, *J* = 1.1 Hz), 1.33 (td, 3H, *J* = 7.1, 1.8 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 266.09, encontrada 267.0 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 4-hidroxi-2-oxo-1*H*-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Para 3-[(3-etoxi-3-oxo-propanoil)amino]piridina-2-carboxilato de metilo (24.16 g, 87.65 mmol) en etanol (240 ml) en argón a 5 °C se añadió etóxido de sodio (12.9 g, 190 mmol) en etanol (120 ml) durante 5 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se enfrió a 0 °C y se ajustó a pH 7 mediante el uso de 4 M de HCl. La solución se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-hidroxi-2-oxo-1*H*-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (30,15 g, 147 %) crudo como un sólido amarillo pálido,^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H, *J* = 8.3, 4.4 Hz), 4.17 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 234.06, encontrada 234.9 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 2,4-dicloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

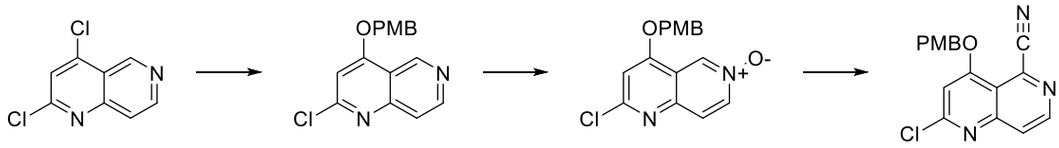
Al oxicloruro de fósforo (33,5 g, 17 ml, 218 mmol) se le añadió 4-hidroxi-2-oxo-1*H*-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1.75 g, 7.47 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1 h después se concentró a presión reducida. Se usó tolueno (2 x 50 ml) para azeótropo del residuo. El sólido se añadió al agua helada (100 ml) y se neutralizó con carbonato de sodio. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 2,4-dicloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo (1.05 g, 51

%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (dd, 1H, *J* = 4.2, 1.6 Hz), 8.39 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.6 Hz), 7.81 (dd, 1H, *J* = 8.5, 4.2 Hz), 4.59 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 1.50 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 270.00, encontrada 270.88 $(M+1)^+$.

Etapa 4: 4-benciloxi-2-cloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo

Se preparó 4-benciloxi-2-cloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo a partir de 2,4-dicloro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en la etapa 1 del intermediario A - 1.] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.99 (dd, 1H, *J* = 4.1, 1.7 Hz), 8.32 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.7 Hz), 7.71 (dd, 1H, *J* = 8.6, 4.0 Hz), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.42 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz). ESI-MS m/z calc. 342.08, encontrada 343.0 $(M+1)^+$.

Intermediario A - 7



Etapa 1: 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,6-naftiridina

A una mezcla a 0 °C de 2,4-dicloro-1,6-naftiridina (3.29 g, 16.5 mmol) y (4-metoxifenil)metanol (2.28 g, 2.05 ml, 16.47 mmol) en DMF (33 ml) y 2-MeTHF (33 ml) se añadió hidruro de sodio (715 mg, 60 % en aceite mineral, 17.88 mmol) por porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 19.5 h. La mezcla se vertió en una mezcla agitadora de 0,1 M de HCl acuoso (100 ml) y 2-MeTHF (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-MeTHF adicional (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 50 ml), 1:1 agua/salmuera (50 ml) y salmuera (50 ml). La solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (5-100 % de acetato de etilo/heptanos) proporcionó 2-cloro-4-[(4-metoxifenoxi)metoxi]-1,6-naftiridina (1.95 g, 39 %) como un sólido amarillo pálido. ESI-MS m/z calc. 300.06, encontrada 301.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.44 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 300.06, encontrada 301.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io

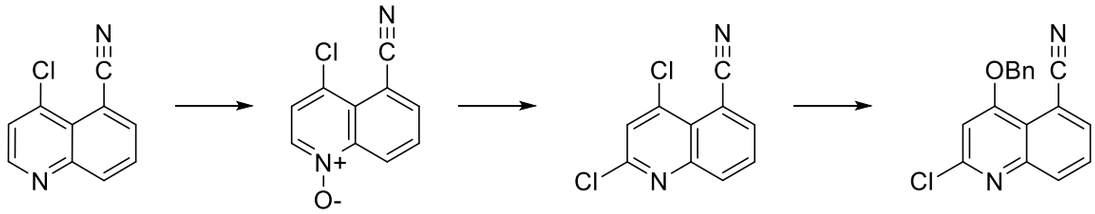
Una solución de 2-cloro-4-[(4-metoxifenoxi)metil]-1,6-naftiridina (5.0 g, 16.6 mmol) en DCM (100 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con ácido 3-clorobencenocarboperoxoico sólido (4.7 g, 21 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con DCM adicional (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para obtener 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (5.1 g, 97 %). ESI-MS *m/z* calc. 316.06, encontrada 317.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.40

(dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

Etapa 3: 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo

A una solución de 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (6.1 g, 19.3 mmol) en DCM (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió cianuro de trimetilsililo (6.8 ml, 51 mmol), seguido de la adición de TEA (8 ml, 57.4 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/DCM) proporcionó 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (5.5 g, 88 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

Intermediario A - 8



Etapa 1: 4-cloro-1-oxido-quinolin-1-io-5-carbonitrilo

Una mezcla de 4-cloroquinolina-5-carbonitrilo (840 mg, 4.45 mmol) y *m*-CPBA (1.36 g, 5.52 mmol) en DCM (12 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-cloro-1-oxido-quinolin-1-io-5-carbonitrilo (910 mg, 100 %). ESI-MS *m/z* calc. 204.01, encontrada 205.0 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2,4-dicloroquinolina-5-carbonitrilo

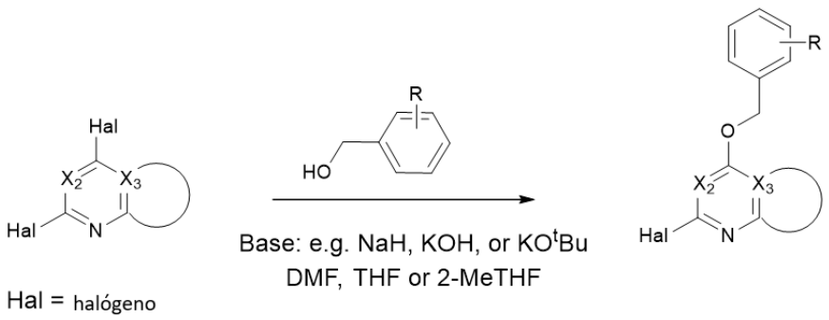
Un vial cargado con 4-cloro-1-oxido-quinolin-1-io-5-carbonitrilo (900 mg, 4.40 mmol) y $POCl_3$ (4.0 ml, 42.9 mmol) se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se disolvió en diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (2x). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2,4-dicloroquinolina-5-carbonitrilo (680 mg, 69 %). ESI-MS *m/z* calc. 221.97, encontrada 223.0 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 4-benciloxi-2-cloro-quinolina-5-carbonitrilo

A una solución de alcohol bencílico (232 µl, 2.24 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (98 mg de 60 % p/p, 2.45 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió después a -40 °C y se añadió 2,4-dicloroquinolina-5-carbonitrilo (500 mg, 2.24 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). La

fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía con gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 4-benciloxi-2-cloro-quinolina-5-carbonitrilo (410 mg, 62 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 294.05, encontrada 295.6 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.92 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 5.56 (s, 2H). El regioisómero 2-benciloxi-4-cloro-quinolina-5-carbonitrilo también se aisló. ESI-MS *m/z* calc. 294,06 encontrado 295,1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (m, 2H), 7.90 (dd, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 5.53 (s, 2H).

Esquema general para la preparación del intermediario A



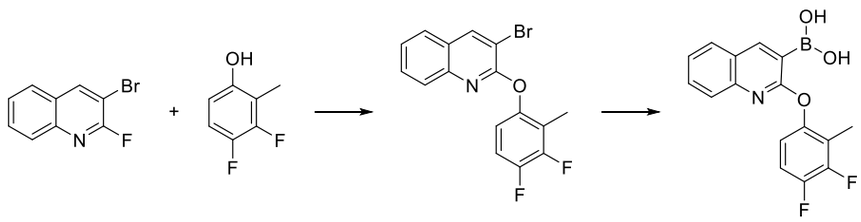
Los intermediarios en la Tabla 1 se prepararon mediante el uso de la dicloro-piridina o -pirimidinas correspondientes y un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario A - 1, etapa 1. Las dicloro-piridinas o -pirimidinas se obtuvieron de fuentes comerciales. Se puede usar alcohol bencílico o alcohol bencílico sustituido, tal como alcohol bencílico de 2-metoxi. DMF, THF, 2-MeTHF o mezclas de estos solventes pueden usarse como solvente de reacción.

Tabla 1

Intermediario	**Nombre del compuesto**	**MW y encontrado $[M+H]^+$**	**RMN (desplazamientos en ppm)**
Intermediario A - 9	4-benciloxi-2-cloro-7-fluoro-3-metil-quinolina	301.07; 302.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (dd, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 2.38 (s, 3H).
Intermediario A - 10	4-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-3-metil-quinolina	301.07 302.3	NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (dd, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).
Intermediario A - 11	4-benciloxi-2-cloro-3-metil-quinolina	283.08 284.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).
Intermediario A - 12	4-benciloxi-2-cloro-6-metil-quinolina	283.08 284.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).
Intermediario A - 13	2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-8-metil-quinolina	313.09; 314.3	

Intermediario	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
Intermediario A - 14	4-benciloxi-2-cloro-6-metoxi-quinolina	299.07; 300.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).
Intermediario A - 15	4-benciloxi-2-cloro-5-metoxi-quinolina	299.07; 301.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 - 7.52 (m, 4H), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 1.56 (s, 3H).
Intermediario A - 16	4-benciloxi-2-cloro-8-fluoro-quinolina	287.05; 288.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 - 7.91 (m, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 7H), 6.88 (s, 1H), 5.29 (s, 2H).
Intermediario A - 17	4-benciloxi-2-cloro-7-fluoro-quinolina	287.05; 288.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 5H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.28 (s, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -107.64 - -108.00 (m, 1F).
Intermediario A - 18	4-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-quinolina	287.05; 288.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 6H), 6.83 (s, 1H), 5.27 (s, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -112.82 - -113.06 (m, 1F).
Intermediario A - 19	2-cloro-5-fluoro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolina	317.06; 316.0 $(M-1)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.63 (td, 1H, J = 8.2, 5.4 Hz), 7.47 (dd, 2H, J = 11.5, 2.8 Hz), 7.17 (ddd, 1H, J = 11.7, 7.9, 1.0 Hz), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.86 (s, 3H).
Intermediario A - 20	4-benciloxi-2-cloro-1,5-naftiridina	270.06; 271.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 5.44 (s, 2H)
Intermediario A - 21	4-benciloxi-2-cloro-1,8-naftiridina	270.06; 271.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 6H), 6.91 (s, 1H), 5.29 (s, 2H).
Intermediario A - 22	4-benciloxi-2-cloro-5-fluoro-quinazolina	288.05; 289.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (td, J = 8.3, 5.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 4H), 5.65 (s, 2H).
Intermediario A - 23	4-benciloxi-2-cloro-5,7-dimetoxi-quinolina	329.08; 330.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.88 (s, 6H).
Intermediario A - 24	4-benciloxi-2-cloro-6-metoxi-quinolina	299.07; 300.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

Intermediario B - 1



Etapa 1: 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)quinolina

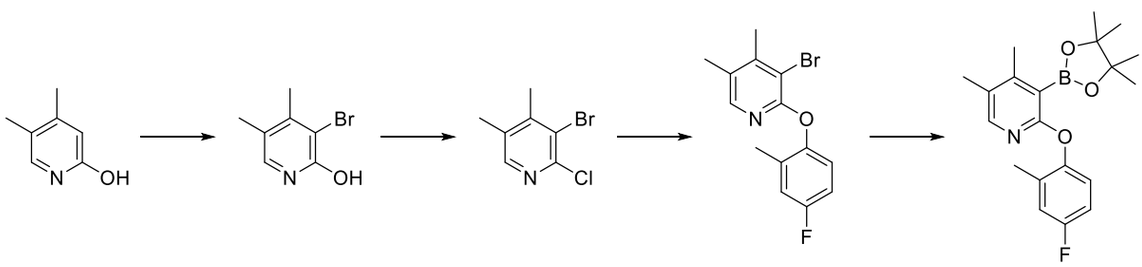
A una mezcla de 3-bromo-2-fluoro-quinolina (500 mg, 2,21 mmol) y 3,4-difluoro-2-metil-fenol (478 mg, 3,32 mmol) en DMSO (12 ml) se añadió carbonato de cesio (1,8 g, 5,5 mmol). La mezcla

resultante se agitó a 55 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)quinolina (596 mg, 77 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.89 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.17 (ddd, J = 9.1, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 2.2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 348.99, encontrado 350.0 $(M+1)^+$.

Etapa 2: ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]borónico

Una solución de 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)quinolina (600 mg, 1.71 mmol) en THF (4 ml) a -78 °C se trató gota a gota con *n*-BuLi (750 µl de 2.5 M en hexanos, 1.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se trató gota a gota con borato de triisopropilo (550 µl, 2.40 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78 °C, después se retiró del baño de enfriamiento y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se diluyó con éter dietílico y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico adicional (3x), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]borónico (505 mg, 94 %). ESI-MS *m/z* calc. 315.09, encontrada 316.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.94 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 2.06 (dd, J = 5.4, 2.3 Hz, 3H).

Intermediario B - 2



Etapa 1: 3-bromo-4,5-dimetil-piridin-2-ol

A una solución de 4,5-dimetilpiridin-2-ol (2.0 g, 16 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió bromo (2.8 g, 0.9 ml, 17.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 90 h. Se vertió en una solución acuosa de carbonato de potasio al 20 % agitada (250 ml) y después se diluyó con agua (50 ml). El sólido bloqueado se recuperó mediante filtración Büchner y se secó *al vacío* para dar 3-bromo-4,5-dimetil-piridin-2-ol (2.79 g, 82 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.45 (br. s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 200.98, encontrado 202.1 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 3-bromo-2-cloro-4,5-dimetil-piridina

Una solución de 3-bromo-4,5-dimetil-piridin-2-ol (6.5 g, 29 mmol) en $POCl_3$ (52.6 g, 32 ml, 343 mmol) se agitó a 110 °C durante 30 h. El oxicloruro de fósforo se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y después se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado

de agitación (400 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (120 g sílice, 0-10 % de acetato de etilo/heptano) para dar 3-bromo-2-cloro-4,5-dimetil-piridina (6.06 g, 94 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 218.95, encontrada 220.0 $(M+1)^+$.

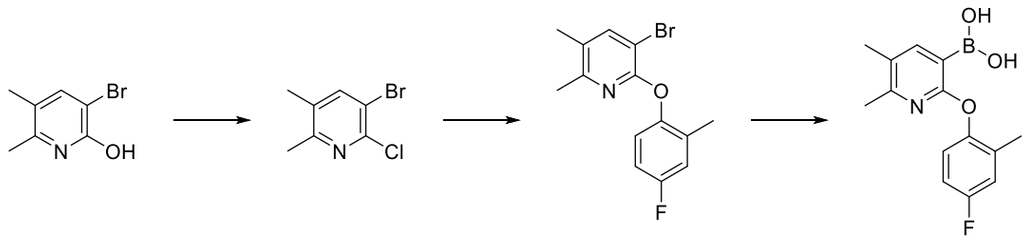
Etapa 3: 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,5-dimetil-piridina

Se preparó 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,5-dimetil-piridina a partir de 3-bromo-2-cloro-4,5-dimetil-piridina y 4-fluoro-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1 etapa 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 309.02, encontrada 310.1 $(M+1)^+$.

Etapa 4: 2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Una mezcla de 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,5-dimetil-piridina (2.05 g, 6.60 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,3 g, 13 mmol), acetato de potasio (1.9 g, 19.4 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (430 mg, 0.527 mmol) en DMSO (30 ml) se agitó durante 4 h a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre agua (100 ml) y MTBE (500 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de Celite® y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (4x) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó mediante cromatografía de sílice (120 g de sílice, 0-10 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 1.4 g de material. El sólido se trituró en pentano (5 ml), se filtró y el sólido se secó al vacío para dar 2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (749 mg, 31 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 357.19, encontrada 358.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.38 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -119.47 - -119.80 (m, 1F).

Intermediario B - 3



Etapa 1: 3-bromo-2-cloro-5,6-dimetil-piridina

Una solución de 3-bromo-5,6-dimetil-piridin-2-ol (2.0 g, 9.9 mmol) en $POCl_3$ (17.2 g, 10.5 ml, 112 mmol) se purgó con nitrógeno durante 10 min y después se calentó a 110 °C durante 30 h. El oxicloruro de fósforo se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y después

se vertió en una solución acuosa saturada de agitación de bicarbonato de sodio (150 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo crudo de color ceniza. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, 0-15 % de acetato de etilo/heptano) para obtener 3-bromo-2-cloro-5,6-dimetil-piridina (2.11 g, 97 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 218.95, encontrada 220.0 $(M+1)^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

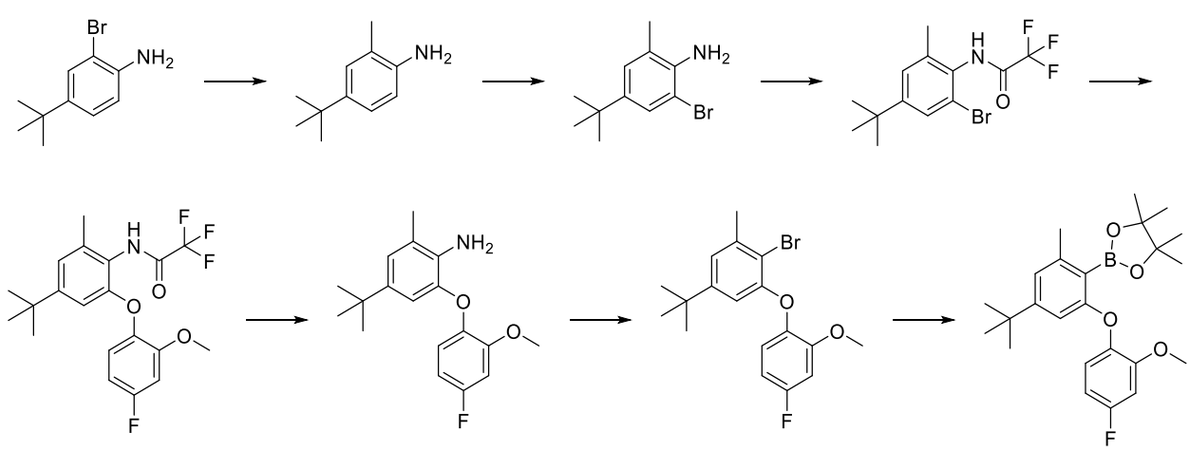
Etapa 2: 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5,6-dimetil-piridina

Se preparó 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5,6-dimetil-piridina a partir de 3-bromo-2-cloro-5,6-dimetil-piridina y 4-fluoro-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 309.02, encontrada 310.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

Etapa 3: ácido [2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5,6-dimetil-3-piridil]borónico

A una solución de 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5,6-dimetil-piridina (160 mg, 0.490 mmol) en éter dietílico (2.4 ml) a -78 °C se añadió lentamente una solución de *n*-BuLi en hexanos (210 µl de 2.5 M, 0.53 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó después a esta temperatura durante 1 hora después de lo cual, se añadió una solución de borato de trimetilo (93 mg, 100 µl, 0.90 mmol) en éter dietílico (0.8 ml) gota a gota. La mezcla resultante de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente (1.5 h) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (4 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo crudo. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH_3CN 5-100 %/ácido fórmico 0.1 %) proporcionó ácido [2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5,6-dimetil-3-piridil]borónico (98 mg, 72 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 275.11, encontrada 276.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Intermediario B - 4



Etapa 1: 4-*terc*-butil-2-metil-anilina

A una solución de 2-bromo-4-*terc*-butil-anilina (25 g, 110 mmol) en dioxano (750 ml) y agua (85 ml) se añadió ácido metilborónico (32.8 g, 548 mmol), triciclohexilfosfina (6.3 g, 22.5 mmol) y fosfato de potasio (70 g, 330 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos y después se añadió acetato de paladio (2.5 g, 11 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 18 h. El producto crudo se filtró en Celite® y se lavó con diclorometano (300 ml). El filtrado se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (330 g de sílice, 0-30 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 4-*terc*-butil-2-metil-anilina (16.9 g, 94 %) como un aceite oscuro. ESI-MS *m/z* calc. 163.14, encontrada 164.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.52 (br s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

Etapa 2: 2-bromo-4-*terc*-butil-6-metil-anilina

Se añadió lentamente *N*-bromosuccinimida (20.5 g, 115 mmol) a una solución fría (-30 °C) de 4-*terc*-butil-2-metil-anilina (19.57 g, 119.9 mmol) en diclorometano (1.2 l). La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 3 horas y luego la reacción se inactivó con agua (700 ml). Una vez que se calentó a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para permitirse el producto 2-bromo-4-*terc*-butil-6-metil-anilina (29.14 g, 96 %) crudo como un aceite oscuro. El producto crudo se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 241.05, encontrada 242.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

Etapa 3: *N*-(2-bromo-4-*terc*-butil-6-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida

Se añadió anhídrido trifluoroacético (20 ml, 144 mmol) gota a gota a una solución de 2-bromo-4-*terc*-butil-6-metil-anilina (29.14 g, 114.6 mmol) y trietilamina (24 ml, 172 mmol) en diclorometano (300 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se añadió agua (200 ml) y se extrajo la mezcla mediante el uso de diclorometano (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(2-bromo-4-*terc*-butil-6-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (40,05 g, 100 %) como sólido marrón. El material crudo se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 337.03, encontrada 338.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

Etapa 4: *N*-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida

Una mezcla de *N*-(2-bromo-4-*terc*-butil-6-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (87.8 g, 235 mmol), 4-fluoro-2-metoxi-fenol (39.9 g, 32 ml, 281 mmol), carbonato de cesio (230 g, 706 mmol) y *N*,*N*-dimetilglicina (24.2 g, 235 mmol) en dioxano (920 ml) se desgasificó con argón durante 10 min, después se añadió yoduro de cobre (I) (13.4 g, 70.4 mmol). La reacción se calentó a 60 °C en argón durante 20 h y luego se dejó enfriar. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró. El

Celite® se lavó con agua tibia (1.2 l) y acetato de etilo (600 ml), que se combinaron con el concentrado, y las fases se separaron. La acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 400 ml), después salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y gel de sílice, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se hirvió en heptano (200 ml), se dejó enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente, después se enfrió a 0 °C. El sólido se recogió mediante filtración para proporcionar *N*-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (70.3 g, 75 %). ESI-MS *m/z* calc. 399.15, encontrada 400.16 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (br s, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 6.61 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.21 (s, 9H).

Etapa 5: 4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-anilina

A una solución de *N*-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (70 g, 175 mmol) en etanol (875 ml) se añadió NaOH (350 ml de 2 M, 700 mmol), y la mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. La reacción se dejó enfriar, después se eliminó el etanol a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (300 ml) después se extrajo con CPME (3 x 250 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con 1 N de NaOH (200 ml) después salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-anilina (54.9 g, 100 %). ESI-MS *m/z* calc. 303.16, encontrada 304.14 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.59-6.52 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).

Etapa 6: 2-bromo-5-*terc*-butil-1-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-3-metil-benceno

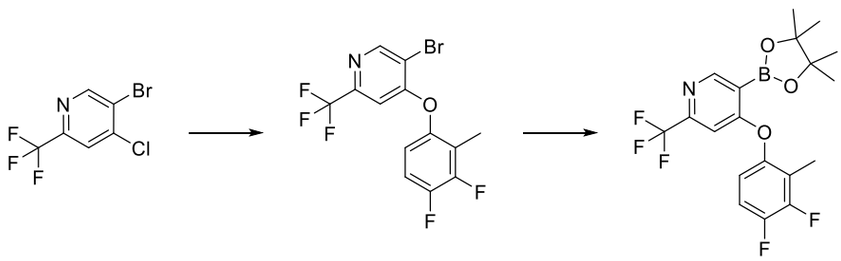
A una suspensión de bromuro de cobre (II) (48.6 g, 218 mmol), bromuro de litio (45.4 g, 523 mmol), y nitrito de *terc*-butilo (19.7 g, 16 ml, 172 mmol) en CH_3CN (700 ml) se añadió una solución de 4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-anilina (54.9 g, 174 mmol) en CH_3CN (420 ml) a temperatura ambiente durante 40 min. La reacción se calentó a 60 °C durante 4 h después se dejó enfriar. La reacción se inactivó con 1 N de HCl (800 ml) y se extrajo con CPME (3 × 300 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano 0-2 %) proporcionó 2-bromo-5-*terc*-butil-1-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-3-metil-benceno (41.3 g, 62 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.61-6.56 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).

Etapa 7: 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

n-BuLi (1.2 ml de 2.5 M, 3.0 mmol) se añadió lentamente a una solución de 2-bromo-5-*terc*-butil-1-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-3-metil-benceno (1.0 g, 2.7 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se añadió lentamente una solución preenfriada de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (684 mg, 0.75 ml, 3.68 mmol) en THF (5 ml).

La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a -78 °C y después se calentó a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml), se vertió en una solución de agua/cloruro de sodio saturado 1:1 (50 ml) y se extrajo mediante el uso de acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano 0-20 %) para producir 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (890 mg, 79 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.76 - 6.62 (m, 3H), 6.59 - 6.47 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.24 (s, 12H).

Intermediario B - 5



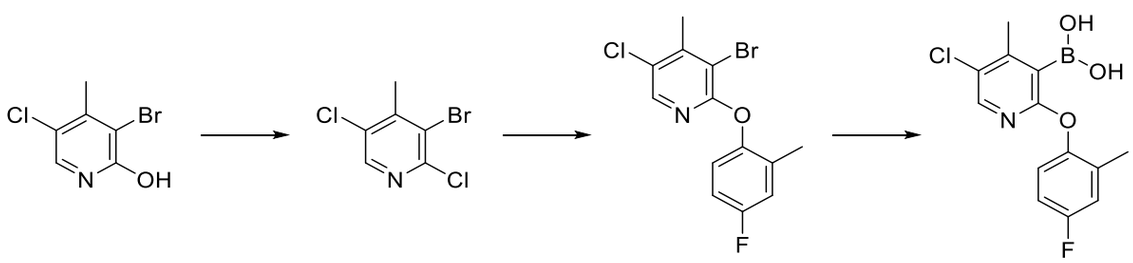
Etapa 1: 5-bromo-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina

La 5-bromo-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 5-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)piridina y 3,4-difluoro-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 366.96, encontrada 367.93 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina

La 4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4. Purificado mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (402 mg, 54 %) como un aceite transparente. ESI-MS *m/z* calc. 415.14, encontrada 334.16 $(M+1)^+$. Se cree que el éster de pinacol del producto se hidroliza al ácido borónico en condiciones de LC/MS.

Intermediario B - 6



Etapa 1: 3-bromo-2,5-dicloro-4-metil-piridina

Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-4-metil-piridin-2-ol (10 g, 45 mmol) y $POCl_3$ (65.8 g, 40 ml, 429 mmol) se calentó a 90 °C durante 24 h. La temperatura aumentó a 105 °C y la reacción se agitó durante 18 h. Después se agitó a 120 °C durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente y el $POCl_3$ se evaporó a presión reducida. El residuo se vertió sobre una mezcla de agitación de agua (400 ml), acetato de etilo (200 ml) y carbonato de sodio (80 g). Después de 30 min, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 3-bromo-2,5-dicloro-4-metil-piridina (9.38 g, 87 %) como un aceite marrón. ESI-MS *m/z* calc. 238.89, encontrada 240.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 2.59 (s, 3H).

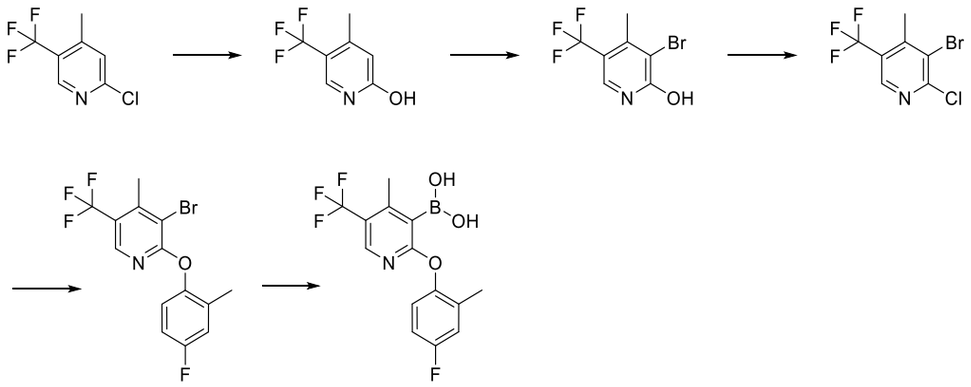
Etapa 2: 3-bromo-5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-piridina

3-Bromo-5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-piridina se preparó a partir de 3-bromo-2,5-dicloro-4-metil-piridina y 4-fluoro-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 328.96, encontrada 329.9 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.05-6.89 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Etapa 3: ácido [5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-3-piridil]borónico

El ácido 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-3-piridil]borónico se preparó a partir de 3-bromo-5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 3, etapa 3. ESI-MS *m/z* calc. 295.06, encontrada 296.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.05-6.86 (m, 3H), 5.69 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Intermediario B - 7



Etapa 1: 4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol

Una mezcla de 2-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridina (5,0 g, 25.6 mmol), ácido clorhídrico acuoso (20 ml de 37 % p/v, 203 mmol), dioxano (40 ml) y agua (20 ml) se agitó a 95 °C durante 48 h, después se agitó a 80 °C durante 24 h adicionales. La mezcla se diluyó con 2 M de hidróxido de sodio acuoso (100 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), después se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a presión reducida para dar 4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol (4.82 g, 98 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z*

calc. 177.04, encontrada 178.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.21 (br. s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.35 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -61.29 (s, 3F).

Etapa 2: 3-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol

A una solución de 4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol (4.8 g, 25 mmol) en ácido acético (65 ml) se añadió bromo (8.7 g, 2.8 ml, 54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 h y después se vertió en una mezcla agitadora de carbonato de sodio (90 g), agua (400 ml) y tiosulfato de sodio pentahidrato (17 g). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un sólido beige (6.05 g). El sólido se trituró en 1:1 MTBE/heptano (30 ml) y se filtró. El sólido se lavó con 1:1 de MTBE/heptano (15 ml) y se secó para proporcionar 3-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol (5.38 g, 84 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 254.95, encontrada 256.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.23 (br. s, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.53 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -60.81 (s, 3F).

Etapa 3: 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridina

Una mezcla de 3-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol (4.09 g, 16.0 mmol) y $POCl_3$ (65.8 g, 40 ml, 429 mmol) se agitó a 80 °C durante 23 h. La mezcla se enfrió y se vertió lentamente en una mezcla agitante de carbonato de sodio (160 g), agua (400 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se añadió hielo durante la adición para controlar la exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridina (3.87 g, 87 %) como un aceite marrón claro. ESI-MS *m/z* calc. 272.92, encontrada 273.8 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 2.63 (s, 3H). 19F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -61.06 (s, 3F).

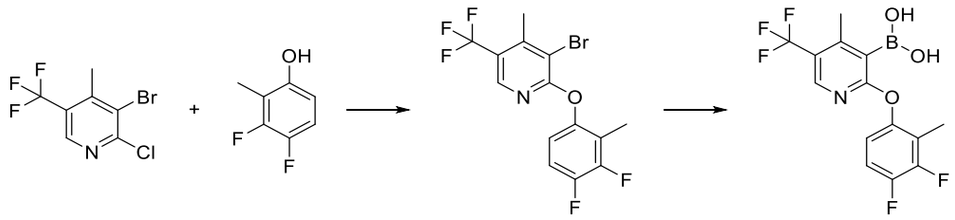
Etapa 4: 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridina

Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridina (11.30 g, 41.17 mmol), 4-fluoro-2-metil-fenol (5.710 g, 45.27 mmol) y carbonato de cesio (26.83 g, 82.35 mmol) en DMSO (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se dividió entre agua y éter dietílico y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico adicional y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 N NaOH (2x) y salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (220 g de sílice, 0-20 % de acetato de etilo/hexano) proporcionó 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridina (14.22 g, 95 %). ESI-MS *m/z* calc. 362.99, encontrada 365.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.98 (td, J = 8.5, 3.4 Hz, 1H), 2.63 (app d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H).

Etapa 5: ácido [2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

Se añadió lentamente una solución de *n*-BuLi (4.7 ml de 1.6 M en hexanos, 7.5 mmol) a una solución de agitación de 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridina (2.56 g, 6.82 mmol) en éter dietílico (30 ml) a -78 °C en argón. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. A continuación, se añadió gota a gota una solución de trimetilborato (1.2 g, 1.3 ml, 11.7 mmol) en éter dietílico (10 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico adicional (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La trituración con hexano y filtración proporcionó ácido [2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (1.91 g, 83 %) como un sólido de crema pálida. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.14-7.00 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.3--58.9 (3F), -118.3--117.9 (1F). ESI-MS *m/z* calc. 329.09, encontrada 329.99 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 8



Etapa 1: 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridina

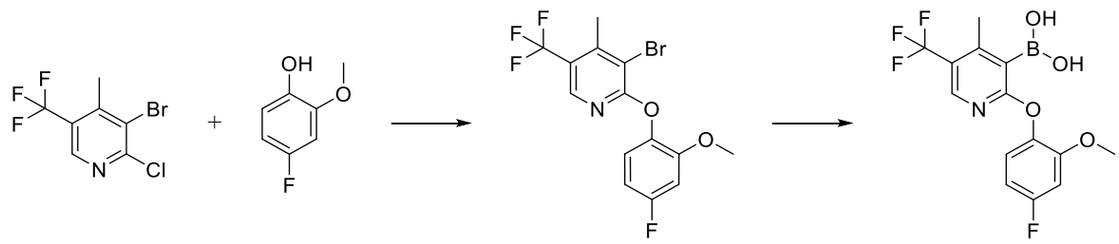
Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridina (2.63 g, 9.58 mmol) y 3,4-difluoro-2-metil-fenol (2.6 g, 18 mmol) se disolvió en DMSO (26 ml). A esta solución se añadió carbonato de cesio (7.73 g, 23.7 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2.5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente después se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (120 g de sílice, 0-20 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridina (3.340 g, 91 %) como sólido de color naranja claro. ESI-MS *m/z* calc. 380.98, encontrada 382.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.38 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 9.2, 4.4, 2.1 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.03 (d, J = 2.2 Hz, 3H).

Etapa 2: ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

A una solución agitadora de 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridina (2.0 g, 5.2 mmol) en éter dietílico (20 ml) a -78 °C se añadió lentamente una solución de *n*-BuLi (2.5 ml de 2.5 M en hexanos, 6.25 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 min después de lo cual se añadió una solución de trimetilborato (1 ml, 9 mmol) en éter dietílico (6 ml) gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 90 min. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión

reducida. El material se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 5-95 % de acetonitrilo/agua que contenía 0.1 % de ácido fórmico) y las fracciones que contenían el producto se concentraron para eliminar el acetonitrilo. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (1.64 g, 90 %) como un sólido blanco.. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.06 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 3H), 2.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -60.66 (s, 3F), -137.75 - -137.88 (m, 1F), -140.42 - -140.54 (m, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 347.08, encontrada 348.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 9



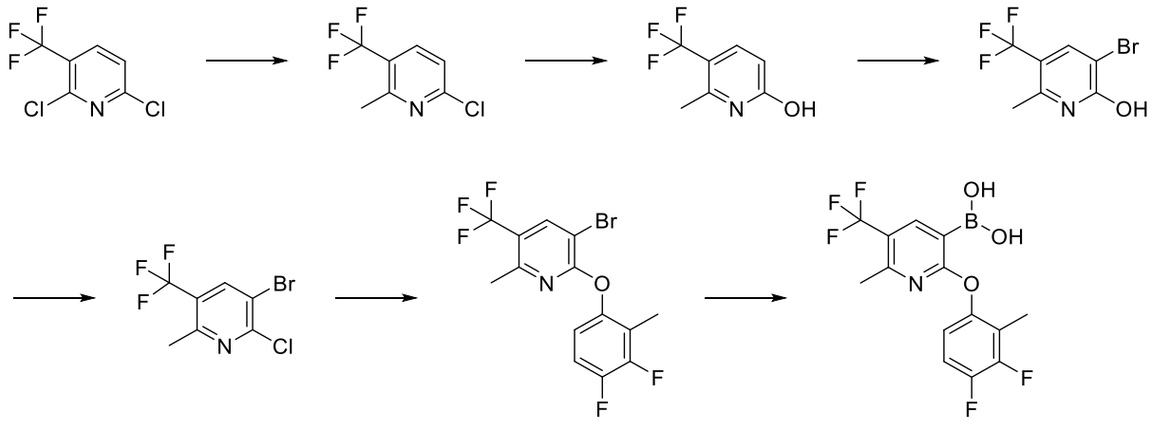
Etapa 1: 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridina

La 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridina y 4-fluoro-2-metoxi-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 7, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 378.98, encontrada 380.15 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 10.4, 2.9 Hz, 1H), 6.72 (td, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.61 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

Etapa 2: ácido [2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

El ácido [2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 3-bromo-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 2 mediante el uso de éter dietílico como solvente. ESI-MS *m/z* calc. 345.08, encontrada 346.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 10.4, 2.9 Hz, 1H), 6.71 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H).

Intermediario B - 10



Etapa 1: 6-cloro-2-metil-3-(trifluorometil)piridina

Una mezcla de $Fe(acac)_3$ (140 mg, 0.394 mmol) y 2,6-dicloro-3-(trifluorometil)piridina (2.0 g, 9.3 mmol) en un matraz sellado se evacuó y se colocó en atmósfera de nitrógeno. Se añadió THF (40 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3.6 ml de 3 M en éter dietílico, 10.8 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo mediante el uso de acetato de etilo (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 6-cloro-2-metil-3-(trifluorometil)piridina (1.91 g, 95 %) como un aceite amarillo.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H).

Etapa 2: 6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol

6-Metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol se preparó a partir de 6-cloro-2-metil-3-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el intermediario B - 7, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 177.04, encontrada 178.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.20 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.49 (m, 3H).

Etapa 3: 3-bromo-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol

3-Bromo-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol se preparó a partir de 6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 7, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 254.95, encontrada 255.79 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 2.33-2.25 (m, 3H).

Etapa 4: 3-bromo-2-cloro-6-metil-5-(trifluorometil)piridina

El 3-Bromo-2-cloro-6-metil-5-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 3-Bromo-6-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 6, etapa 1.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 2.66-2.63 (m, 3H).

Etapa 5: 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-5-(trifluorometil)piridina

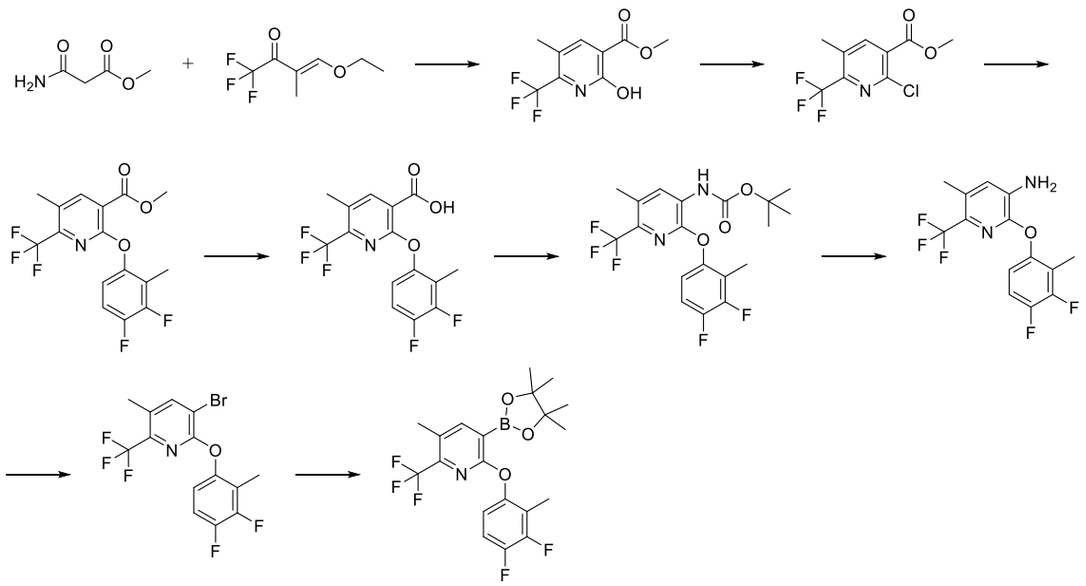
Se preparó 3-Bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-5-(trifluorometil)piridina a partir de 3-bromo-2-cloro-6-metil-5-(trifluorometil)piridina y 3,4-difluoro-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 380.98,

encontrada 381.96 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.02 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 2.40 (q, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).

Etapa 6: ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

El ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-5-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 3, etapa 3 mediante el uso de trimetilborato. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.10 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 2.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H).

Intermediario B - 11



Etapa 1: 2-hidroxi-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo

A una solución de 3-amino-3-oxo-propanoato de metilo (9.6 g, 82 mmol) y 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-metil-but-3-en-2-ona (15 g, 82 mmol) en metanol (120 ml) se añadió metóxido de sodio en metanol (23 ml de 25 % p/v, 106 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol (2 x 250 ml). El sólido resultante se suspendió en acetato de etilo (500 ml) y 2 M de ácido clorhídrico (500 ml). El sólido se filtró y el filtrado se separó. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 2-hidroxi-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo (11.4 g, 56 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 235.04, encontrada $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.45 (m, 3H).

Etapa 2: 2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo

Una solución de 2-hidroxi-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo (10 g, 40.5 mmol) en diclorofosfato de fenilo sin diluir (56.5 g, 40 ml, 268 mmol) se calienta a 155 ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó en una mezcla vigorosamente agitada de acetato de etilo (1000 ml), agua (250 ml) y carbonato de sodio (60 g) a

una velocidad para mantener la temperatura por debajo de 45 °C. La mezcla se agitó vigorosamente después durante 2 h. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml), salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y concentrado. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano 0-20 %) proporcionó 2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo (6.15 g, 56 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 253.01, encontrada 253.96 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.53 (q, *J* = 1.7 Hz, 3H).

Etapa 3: 2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo

El 2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo se preparó a partir de 2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo y 3,4-difluoro-2-metilfenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, paso 1. ESI-MS *m/z* calc. 361.07, encontrada 362.06 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 6.99 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.45 (q, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).

Etapa 4: ácido 2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico

A una mezcla de 2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo (30 g, 78.5 mmol) en metanol (60 ml), THF (120 ml) y agua (60 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (6.5 g, 155 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se acidificó (~pH 6) mediante el uso de 2 M de HCl. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar ácido 2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico (27 g, 97 %). ESI-MS *m/z* calc. 347.06, encontrada 346.0 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 3H).

Etapa 5: *N*-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico (27 g, 76 mmol) en tolueno (240 ml) se añadió trietilamina (16 ml, 115 mmol) y DPPA (25.5 g, 20 ml, 93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió t-BuOH (45 ml). La mezcla se calentó después a 110 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 200 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (heptanos, seguidos de 10 % de acetato de etilo/heptanos) proporcionó *N*-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamato de *terc*-butilo (24 g, 74 %). ESI-MS *m/z* calc. 418.13, encontrada 417.05 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (m, 1H), 2.40 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.56 (t, *J* = 5.0 Hz, 9H).

Etapa 6: 2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina

Una solución de *N*-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamato de *terc*-butilo (24 g, 56 mmol) en HCl en dioxano (150 ml de 4 M, 600 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (21.5 g, 97 %). ESI-MS *m/z* calc. 318.08, encontrada 318.93 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 2.33 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).

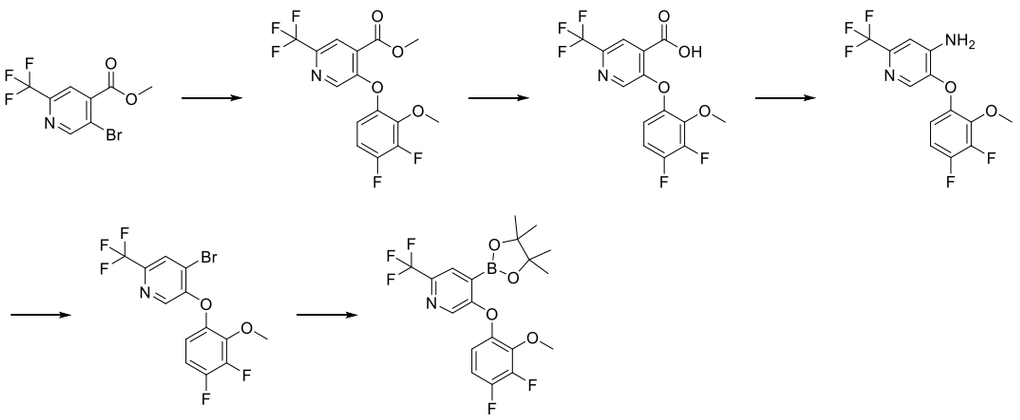
Etapa 7: 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina

Se añadió nitrito de *terc*-butilo (208 mg, 0.24 ml, 2.02 mmol) gota a gota a una mezcla de agitación de 2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (300 mg, 0.823 mmol) y bromuro de cobre (II) (420 mg, 1.88 mmol) en CH_3CN anhidro (6 ml) en argón a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 min, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo 0-10 % en heptanos) produjo 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina (270 mg, 83 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (s, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.91 (qd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 2.44 (q, *J* = 1.9 Hz, 3H), 2.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).

Etapa 8: 2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina

La 2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B - 1, etapa 2 mediante el uso de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ESI-MS *m/z* calc. 429.15, encontrada 346.0 $(M\text{-pinacol})^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.87 (qd, *J* = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 2.40 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.34 (s, 12H).

Intermediario B - 12



Etapa 1: 5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo y 5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo se preparó a partir de 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo y 3,4-difluoro-2-metoxi-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 4, etapa 4 pero sin *N*,*N*-dimetilglicina. ESI-MS *m/z* calc. 363.05, encontrada 364.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.95 (td, *J* = 9.3, 7.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.3, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H).

Etapa 2: ácido 5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico

El ácido 5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico se preparó a partir de 5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 11, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 349.04, encontrada 350.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.07 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.25 (td, *J* = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H).

Etapa 3: 5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridin-4-amina

El ácido 5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridin-4-amina se preparó a partir del ácido 5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 11, etapa 5 a etapa 7. ESI-MS *m/z* calc. 320.06, encontrada 321.1 $(M+1)^+$; 319.0 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (td, *J* = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (ddd, *J* = 9.3, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H).

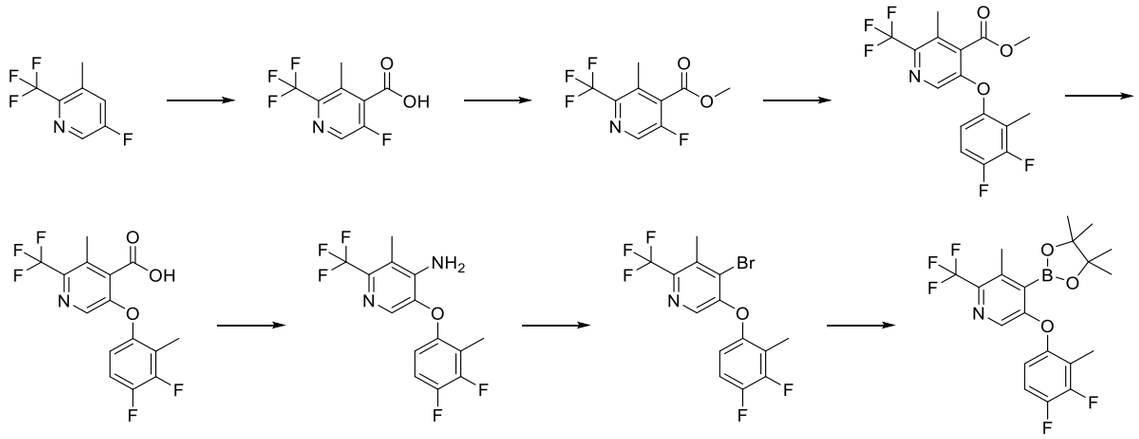
Etapa 4: 4-bromo-5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina

La 4-bromo-5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)piridin-4-amina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 4, etapa 6. ESI-MS *m/z* calc. 382.96, encontrada 384.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.02 - 6.84 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H).

Etapa 5: 5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina

5-(3,4-Difluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en la el Intermediario B - 2 etapa 4 mediante el uso del catalizador $PdCl_2(PhP_3)_2$. ESI-MS *m/z* calc. 431.13, encontrada 350.1 $(M\text{-pinacol})^+$.

Intermediario B - 13



Etapa 1: ácido 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico

Se añadió una solución de *n*-BuLi (62 ml de 2.5 M en hexanos, 155 mmol) gota a gota a una solución de diisopropilamina (16.3 g, 22.5 ml, 161 mmol) en THF (190 ml) a -30 °C y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se añadió una solución de 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina (23.87 g, 122.6 mmol) en THF (50 ml) gota a gota durante 25 min. Después de 1 h, se añadió dióxido de carbono sólido (55 g, 1.2497 mol) en una porción (exotérmica = -74 a -60 °C). Después de 10 min, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 1.5 h, se añadieron heptanos (75 ml), éter metílico de *terc*-butilo (100 ml), una solución acuosa de 1.5 M de hidróxido de sodio (200 ml, 8.4 vol) y agua (100 ml, 4.2 vol) y la mezcla bifásica se filtró a través de Celite®. La capa orgánica se separó y se extrajo con agua (150 ml). Las capas acuosas se combinaron, se lavaron con éter metílico de *terc*-butilo (150 ml), se acidificaron con una solución acuosa de 3.0 M de ácido clorhídrico (200 ml, 8.4 vol), y se extrajeron con éter metílico de *terc*-butilo (2 x 200 ml, 16.7 vol). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 15 % de una solución acuosa de cloruro de sodio (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un peso total de 42.6 g. Esta mezcla se enfrió lentamente a 0 °C durante 30 min y después se diluyó con heptanos (50 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Los sólidos se filtraron, se enjuagaron con heptanos (50 ml) y se secaron al vacío para proporcionar ácido 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico (15.59 g). El licor original se concentró en la sequedad al vacío (9.04 g), después se trajo en éter metílico de *terc*-butilo (9 ml) y la mezcla se calentó a 55 °C. Después de 10 minutos, se añadió heptanos (20 ml, 2.2 vol) durante 25 minutos y la mezcla se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido resultante se filtró, se enjuagó con heptanos (25 ml) y se secó al vacío para proporcionar un segundo cultivo de ácido 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico (3,97 g). Ambos cultivos se combinaron para proporcionar ácido 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico (19.56 g, 70 %). ESI-MS *m/z* calc. 223.03, encontrada 222.1 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.74 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.99 (s, 1F), -125.50 (s, 1F).

Etapa 2: 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo

A una mezcla agitadora de ácido 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico (5.0 g, 22 mmol) en metanol (50.0 ml) se añadió H_2SO_4 (16 ml, 300 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió 2 M de hidróxido de sodio acuoso para ajustar la solución a pH = 9. La solución se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo (4.23 g, 80 %). ESI-MS *m/z* calc. 237.04, encontrada 238.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.50 - 2.48 (m, 3H).

Etapa 3: 5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo

El 5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo se preparó a partir de 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo y 3,4-difluoro-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B - 1, etapa 1, mediante el uso de DMF como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 361.07, encontrada 362.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.37 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 9.2, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.44 - 2.38 (m, 3H), 2.13 (d, J = 2.2 Hz, 3H).

Etapa 4: ácido 5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico

Una solución de 5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo (407 mg, 1.13 mmol) en etanol (3 ml) se trató con NaOH (3 ml de 2 M, 6 mmol) y se agitó a 70 °C durante 45 min. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre 1 M de HCl (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico (400 mg, rendimiento cuantitativo). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.36 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 9.3, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 3H), 2.15 (d, J = 2.1 Hz, 3H).

Etapa 5: 5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-amina

Se añadió una solución de DPPA (429 mg, 1.56 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) gota a gota a una mezcla agitada de ácido 5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico (391 mg, 1.13 mmol) y DIPEA (300 µl, 1.72 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y *terc*-butanol (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 21 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (6 ml, 78 mmol) en una porción a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se neutralizó mediante el uso de 2 M de hidróxido de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio,

se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-amina (327 mg, 91 %). ESI-MS *m/z* calc. 318.08, encontrada 319.2 $(M+1)^+$.

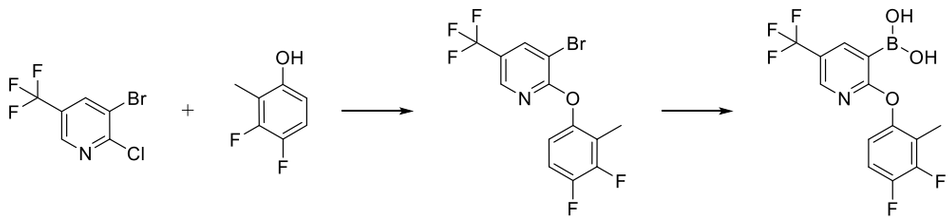
Etapa 6: 4-bromo-5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina

La 4-bromo-5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-amina mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B - 11, etapa 7. ESI-MS *m/z* calc. 380.98, encontrada 382.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.35 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 9.2, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.19 (d, J = 2.2 Hz, 3H).

Etapa 7: 5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina

A una solución de 4-bromo-5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina (125 mg, 0.3271 mmol) en 2-MeTHF (2 ml) en nitrógeno se añadió el complejo de cloruro de litio isopropilmagnesio (400 µl de 1.3 M en THF, 0.52 mmol) a 0 °C. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (119 mg, 0.640 mmol) en 2-MeTHF (1.5 ml) en nitrógeno a 0 °C. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina (29.9 mg, 21 %). ESI-MS *m/z* calc. 429.15, encontrada 430.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.30 (q, J = 9.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 2.48 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.18 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.27 (s, 12H).

Intermediario B - 14



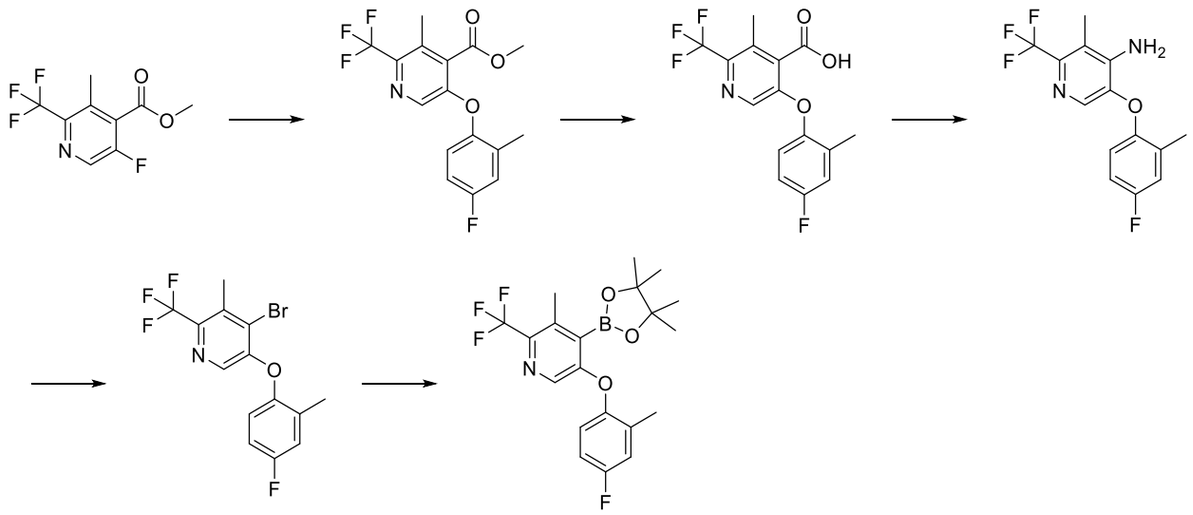
Etapa 1: 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

La 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina y 3,4-difluoro-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 366.96, encontrada 368.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 - 8.67 (m, 1H), 8.57 - 8.44 (m, 1H), 7.39 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 1H), 2.04 (d, J = 2.1 Hz, 3H).

Etapa 2: ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

El ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 3, etapa 3. ESI-MS *m/z* calc. 333.06, encontrada 334.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 2H), 8.51 - 8.45 (m, 1H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 7.33 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 3H).

Intermediario B - 15



Etapa 1: 5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo

Se preparó 5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo a partir de 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo (Intermediario B – 13, etapa 2) y 4-fluoro-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 3H), 2.19 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 343.08, encontrada 344.1 $(M+1)^+$.

Etapa 2: ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico

El ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico se preparó a partir de 5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 7.07 - 6.88 (m, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 3H), 2.20 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 329.07, encontrada 330.2 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-amina

5-(4-Fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-amina se preparó a partir del ácido 5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 5. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (s, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 300.09, encontrada 301.2 $(M+1)^+$.

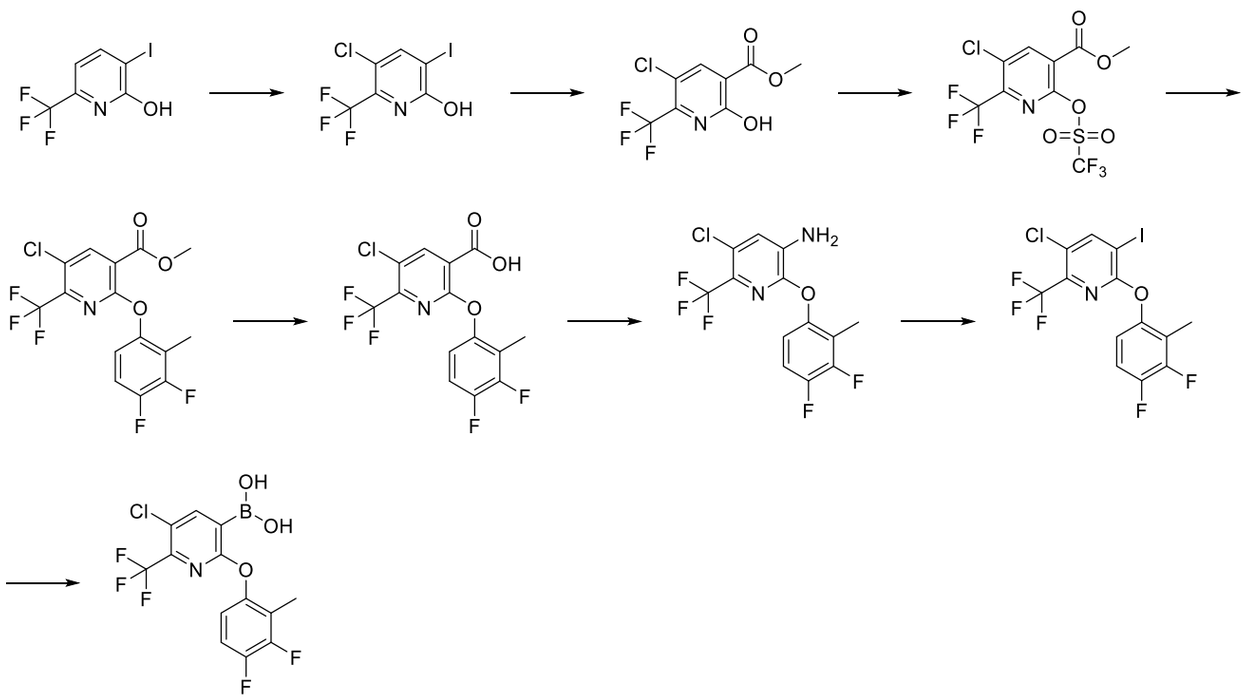
Etapa 4: 4-bromo-5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina

El 4-Bromo-5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-amina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 11, etapa 7.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 2.57 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 362.99, encontrada 364.1 $(M+1)^+$.

Etapa 5: 5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina

5-(4-Fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 4-bromo-5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 7. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 2.47 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.29 (s, 12H). ESI-MS *m/z* calc. 411.16, encontrada 412.1 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 16



Etapa 1: 5-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)piridin-2-ol

A una solución de 3-yodo-6-(trifluorometil)piridin-2-ol (13.3 g, 45.2 mmol) en DMF (70 ml) se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (15.960 g, 81.005 mmol). La mezcla de reacción se agitó 24 h a temperatura ambiente, después se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (200 ml). La mezcla bifásica se enfrió a 0-10 °C, se agitó enérgicamente y se trató lentamente con 10 % de solución acuosa de tiosulfato de sodio (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 3 mediante la adición de HCl acuoso 3 M (~10 ml) y se extrajo con acetato de etilo adicional (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio 50 %, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante

cromatografía de gel de sílice (metanol/diclorometano 0-5 %) proporcionó 5-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)piridin-2-ol (8.68 g, 57 %). ESI-MS *m/z* calc. 322.88, encontrada 323.9 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 - 8.67 (m, 1H), 8.22 (s, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -65.53 - -65.89 (m, 3F).

Etapa 2: 5-cloro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo

Se añadió acetato de paladio (II) (250 mg, 1.11 mmol) a una solución de 5-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)piridin-2-ol (7.08 g, 20.8 mmol), trietilamina (6.5 g, 9.0 ml, 64.6 mmol) y 1,1′-ferrocenodiil-bis(difenilfosfina) (1.2 g, 2.2 mmol) en metanol (100 ml) en un tubo sellado. El monóxido de carbono se burbujeó en la solución durante 5 min, después el tubo sellado y la mezcla de reacción se agitaron a 60 °C durante 5 h en atmósfera de CO. Se burbujeó CO adicional en la solución y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante toda la noche en atmósfera de CO. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite®, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano (150 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 M (100 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (metanol/diclorometano 0-5 %) proporcionó 5-cloro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo (4.99 g, 94 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.30 (br. s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.08 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.91 (s, 3F). ESI-MS *m/z* calc. 254.99, encontrada 256.0 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 5-cloro-6-(trifluorometil)-2-(trifluorometilsulfoniloxi)piridina-3-carboxilato de metilo

A una solución de 5-cloro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo (4.59 g, 17.96 mmol) en DCM (100 ml) a 0 ºC se añadió DIPEA (10.2 g, 13.8 ml, 79.2 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (15.4 g, 9.2 ml, 54,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (120 g de sílice, acetato de etilo/heptano 0-20 %) para proporcionar 5-cloro-6-(trifluorometil)-2-(trifluorometilsulfoniloxi)piridina-3-carboxilato de metilo (6.36 g, 91 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 4.07 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.81 (s, 3F), -72.64 (s, 3F). ESI-MS *m/z* calc. 386.94, encontrada 387.9 $(M+1)^+$.

Etapa 4: 5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo

Se preparó 5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo a partir de 5-cloro-6-(trifluorometil)-2-(trifluorometilsulfoniloxi)piridina-3-carboxilato de metilo y 3,4-difluoro-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 1, mediante el uso de DIPEA como base y DMF como solvente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 18.1, 10.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 4.03

(s, 3H), 2.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.69 (s, 3F), -138.33 (d, *J* = 20.4 Hz, 1F), -140.88 (d, *J* = 21.8 Hz, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 381.02, encontrada 382.0 $(M+1)^+$.

Etapa 5: ácido 5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico

El ácido 5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico se preparó a partir de 5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 11, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 367.00, encontrada 367.9 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 18.6, 9.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).

Etapa 6: *N*-[5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamato de *terc*-butilo

N-[5-Cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamato de *terc*-butilo se preparó a partir del ácido 5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 11, etapa 5, mediante el uso de *terc*-butanol como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 438.08, encontrada 439.1 $(M+1)^+$.

Etapa 7: 5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina

5-Cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina se preparó a partir de *N*-[5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamato de *terc*-butilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 11, etapa 6. ESI-MS *m/z* calc. 338.02, encontrada 339.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (s, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 4.42 (br. s, 2H), 2.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -64.18 (s, 3F), -138.52 (d, *J* = 20.4 Hz, 1F), -141.43 (d, *J* = 20.4 Hz, 1F).

Etapa 8: 5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-yodo-6-(trifluorometil)piridina

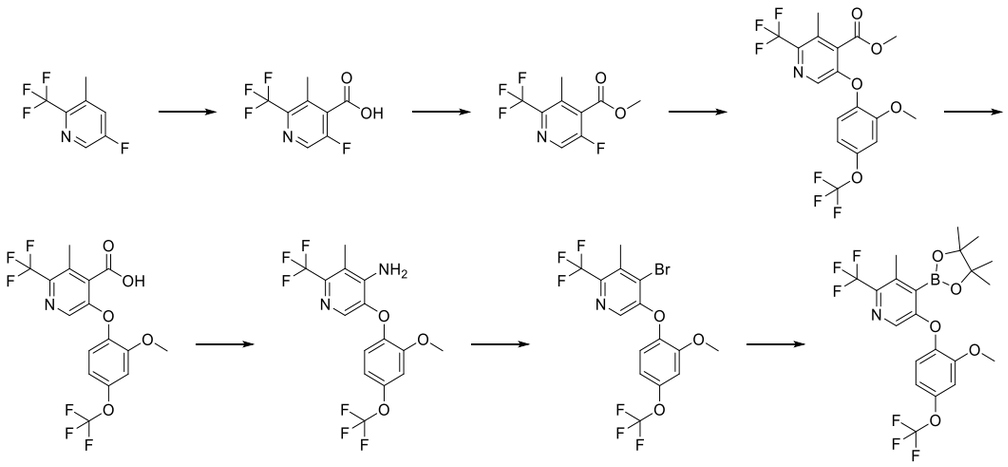
A una suspensión de 5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (683 mg, 1.88 mmol) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (462 mg, 2.43 mmol) en acetonitrilo (20 ml) enfriado a 0 °C se añadió lentamente isoamilnitrito (305 mg, 0.35 ml, 2.6 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 90 min. Se añadió yoduro de potasio (400 mg, 2.41 mmol) a la mezcla a 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 horas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h y la suspensión resultante se concentró a presión reducida. La mezcla se solubilizó en acetato de etilo (50 ml) y se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio (25 ml) seguido de agua (25 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (25 ml) y después mediante una solución acuosa de tiosulfato de sodio (2 x 25) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano 0-10 %) proporcionó 5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-yodo-6-(trifluorometil)piridina (363 mg, 43 %). ESI-MS *m/z* calc. 448.91, encontrada 450.2 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 19.6, 9.2 Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 2.14

(d, *J* = 2.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.31 (s, 3F), -138.21 (d, *J* = 21.8 Hz, 1F), -140.67 (d, *J* = 23.2 Hz, 1F).

Etapa 9: ácido [5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

El ácido [5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-yodo-6-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 7. ESI-MS m/z calc. 367.02, encontrada 368.1 (M+1)+.

Intermediario B – 17



Etapa 1: ácido 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico

El ácido 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico se preparó a partir de 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 223.03, encontrada 222.1 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.74 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -62.99 (s, 1F), -125.50 (s, 1F).

Etapa 2: 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo

A una mezcla agitadora de ácido 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico (8.20 g, 36.8 mmol) en metanol (75 ml) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo gota a gota (4.9 g, 3 ml, 41 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 ºC y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró *al vacío*. La purificación mediante cromatografía con gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo (1.085 g, 8 %) como un aceite transparente e incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 237.04, encontrada 238.03 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.50 - 2.48 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -64.4 (s, 3F), -124.2 (s, 1F).

Etapa 3: 5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo

El 5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo se preparó a partir de 5-fluoro-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo y 2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 1 y mediante el uso de tolueno como solvente. ESI-MS *m/z* calc. 425.07, encontrada 426.04 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.44-2.44 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -57.9--58.0 (m, 3F), -64.0--64.0 (m, 3F).

Etapa 4: ácido 5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico

El ácido 5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico se preparó a partir de 5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 411.05, encontrada 411.98 $(M+1)^+$.

Etapa 5: 5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-amina

5-[2-Metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-amina se preparó a partir del ácido 5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridina-4-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 5. ESI-MS *m/z* calc. 382.08, encontrada 383.02 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.86-6.78 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.28 (d, J = 1.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -57.9--58.0 (m, 3F), -63.3 (d, J = 18.8 Hz, 3F).

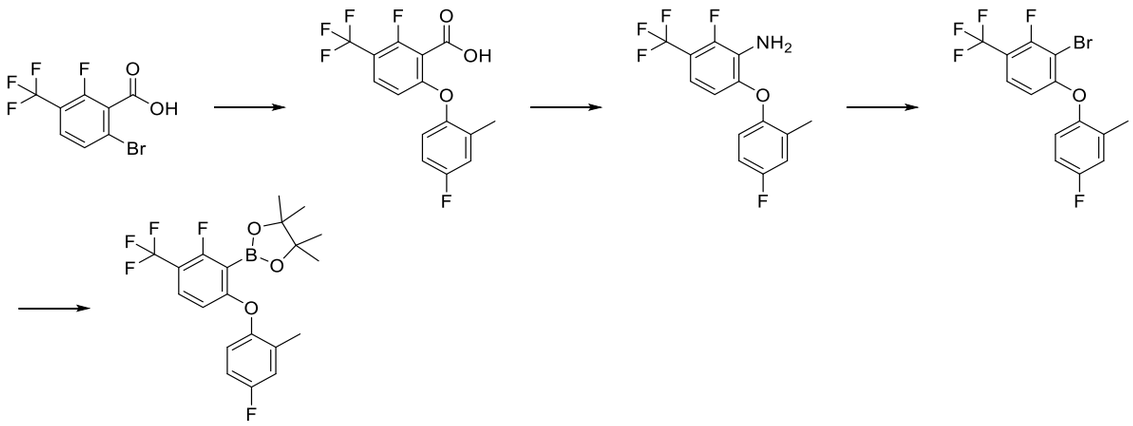
Etapa 6: 4-bromo-5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridina

4-Bromo-5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridin-4-amina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 4, etapa 6. ESI-MS *m/z* calc. 444.98, encontrada 445.89 $(M+1)^+$.

Etapa 7: 5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina

5-[2-Metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 4-bromo-5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 7. ESI-MS *m/z* calc. 493.15, encontrada 494.06 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.52 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.34 (s, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -58.0 (s, 3F), -64.0 (d, J = 1.6 Hz, 3F).

Intermediario B - 18



Etapa 1: ácido 2-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-(trifluorometil)benzoico

El ácido 2-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-(trifluorometil)benzoico se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 4, etapa 4 sin *N,N*-dimetilglicina y mediante el uso de tolueno como solvente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (br. s, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.8 (d, *J* = 12.3 Hz, 3F), -112.1 - -112.2 (m, 1F), -116.3 (s, 1F).

Etapa 2: 2-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-(trifluorometil)anilina

El ácido 2-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-(trifluorometil)anilina se preparó a partir del ácido 2-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-(trifluorometil)benzoico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 5. ESI-MS *m/z* calc. 303.07, encontrada 303.94 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 6.31 - 6.26 (m, 1H), 2.19 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.6 (d, *J* = 12.3 Hz, 3F), -117.7 (s, 1F), -135.6 (q, *J* = 12.5 Hz, 1F).

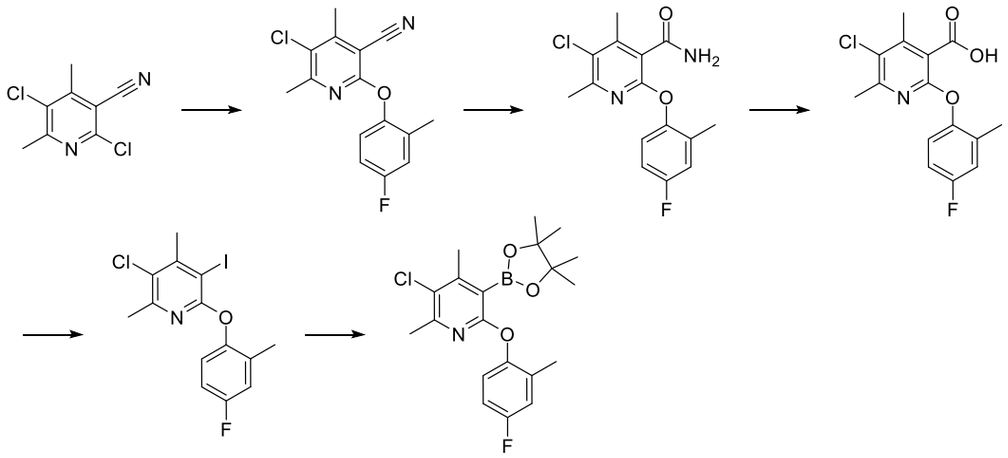
Etapa 3: 2-bromo-3-fluoro-1-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benceno

2-Bromo-3-fluoro-1-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benceno se preparó a partir de 2-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-(trifluorometil)anilina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 4, etapa 6. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 3H), 6.43 - 6.37 (m, 1H), 2.17 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.9 (d, *J* = 12.3 Hz, 3F), -103.9 - -104.0 (m, 1F), -116.6 (s, 1F).

Etapa 4: 2-[2-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

2-[2-Fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 2-bromo-3-fluoro-1-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 7. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 - 6.84 (m, 3H), 6.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (s, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.8 (d, *J* = 12.2 Hz, 3F), -103.6 - -103.8 (m, 1F), -118.0 (s, 1F).

Intermediario B - 19



Etapa 1: 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-piridina-3-carbonitrilo

5-Cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-piridina-3-carbonitrilo se preparó a partir de 2,5-dicloro-4,6-dimetil-piridina-3-carbonitrilo y 4-fluoro-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 1 mediante el uso de carbonato de potasio como base y NMP como solvente. ESI-MS *m/z* calc. 290.06, encontrada 291.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl3) δ -117.65 (s, 1F).

Etapa 2: 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-piridina-3-carbonitrilo

A una solución de 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-piridina-3-carbonitrilo (1.09 g, 3.75 mmol) en DMSO (25 ml) a temperatura ambiente se añadió peróxido de hidrógeno (35 % en agua) (2.6 ml, 10.394 mmol) y NaOH (2.7 g, 67.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió lentamente un 10 % de solución acuosa de tiosulfato de sodio (50 ml) y un 5 % de solución acuosa de ácido cítrico (50 ml) durante 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (10-80 % de acetato de etilo/heptanos) proporcionó 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-piridina-3-carboxamida (952 mg, 82 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 308.07, encontrada 309.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 - 6.86 (m, 3H), 6.13 - 5.82 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -118.51 (s, 1F).

Etapa 3: ácido 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-piridina-3-carboxílico

El ácido sulfúrico (10 g, 5.5 ml, 103 mmol) y 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-piridina-3-carboxamida (900 mg, 2.91 mmol) se agitó hasta que se completó la disolución. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de nitrito de sodio (500 mg, 7.25 mmol) en agua (2.5 ml) gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se añadió una solución acuosa de 1 M de hidróxido de sodio a la mezcla de

reacción hasta el pH 4-5 y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (5-80 % de acetonitrilo/0.1 % de ácido fórmico) proporcionó ácido 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-piridina-3-carboxílico (792 mg, 79 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 309.06, encontrada 310.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.78 (br s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO- d6) δ -118.27 - -118.47 (m, 1F).

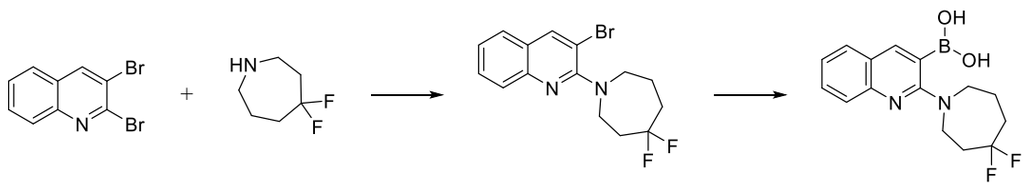
Etapa 4: 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-yodo-4,6-dimetil-piridina

5-Cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-yodo-4,6-dimetil-piridina se preparó a partir de 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-yodo-4,6-dimetil-piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 26, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 390.97, encontrada 392.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 - 6.97 (m, 1H), 6.95 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -118.77 (s, 1F).

Etapa 5: 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Se preparó 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina a partir de 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-yodo-4,6-dimetil-piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 391.15, encontrada 392.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.37 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -119.98 (s, 3F).

Intermediario B - 20



Etapa 1: 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)quinolina

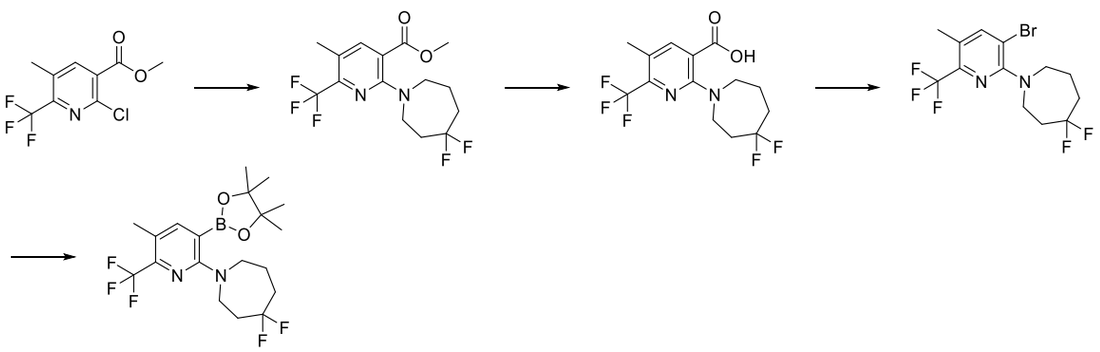
Una solución de 2,3-dibromoquinolina (8.16 g, 28.4 mmol) y clorhidrato de 4,4-difluoroazepano (5.0 g, 29 mmol) en NMP (65 ml) se trató con K_2CO_3 (7.9 g, 57.16 mmol) y se calentó a 80-85 °C durante 2 h. Se añadió clorhidrato de 4,4-difluoroazepano adicional (0.5 g, 2.9 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 19 h a 80-85 °C. Se añadió clorhidrato de 4,4-difluoroazepano adicional (0.5 g, 2.9 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 6 h a 80-85 °C. La mezcla se extrajo con MTBE (250 ml) / agua (500 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera (200 ml). Las fases acuosas se extrajeron con MTBE adicional (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y evaporaron para proporcionar 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)quinolina (9.48 g, 94 %). ESI-MS *m/z* calc. 340.04, encontrada 341.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H),

7.84 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.34 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.61 (m, 4H), 2.58 - 2.38 (m, 2H), 2.35 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 2H) ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -88.51.

Etapa 2: ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]borónico

n-BuLi (16 ml de 1.6 M en hexanos, 25.6 mmol) se añadió lentamente a una solución de agitación de 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)quinolina (7.42 g, 20.95 mmol) en éter dietílico (95 ml) a -78 °C en argón. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, y después se trató gota a gota con una solución de trimetilborato (3.3 g, 3.5 ml, 31 mmol) en éter dietílico (35 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido se trituró con acetato de etilo 10 % en heptano (10 vol.), se filtró y se secó para proporcionar ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]borónico (2.6 g, 32 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 306.14, encontrada 307.15 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (s, 1H) 7.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -92.0--92.1 (m, 2F).

Intermediario B - 21



Etapa 1: 2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo

El 2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo se preparó a partir de 2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo (Intermediario B - 11, etapa 2) y 4,4-difluoroazepano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 1 mediante el uso de carbonato de cesio como la base y DMF como solvente. ESI-MS *m/z* calc. 352.12, encontrada 353.15 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 4H).

Etapa 2: ácido 2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico

El ácido 2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico se preparó a partir de 2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 11, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 338.11, encontrada 338.99 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.43-2.30 (m, 5H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H).

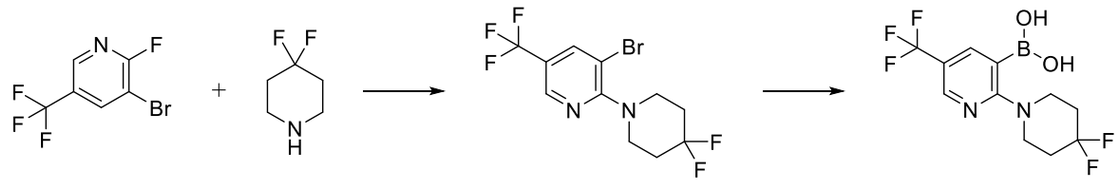
Etapa 3: 1-[3-bromo-5-metil-6-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano

Un vial se cargó con ácido 2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico (1.5 g, 4.4 mmol), fosfato de potasio (941 mg, 4.43 mmol) y tribromuro de tetrabutilamonio (3.2 g, 6.6 mmol). El vial se tapó y se purgó con nitrógeno. Se añadió acetonitrilo (22 ml) mediante jeringa y la reacción se agitó a 90 °C durante 1.5 h. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-99 % de acetonitrilo /5 mM de HCl) proporcionó 1-[3-bromo-5-metil-6-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano (1.3 g, 79 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 372.03, encontrada 372.9 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 2H).

Etapa 4: 4,4-difluoro-1-[5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)-2-piridil]azepano

4,4-Difluoro-1-[5-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)-2-piridil]azepano se preparó a partir de 1-[3-bromo-5-metil-6-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B - 20, etapa 2 y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. ESI-MS *m/z* calc. 420.21, encontrada 339.12 $(M\text{-pinacol})^+$; masa del ácido borónico correspondiente observado por LC/MS. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.52 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.37-2.26 (m, 5H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.34 (s, 12H).

Intermediario B - 22



Etapa 1: 3-bromo-2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-(trifluorometil)piridina

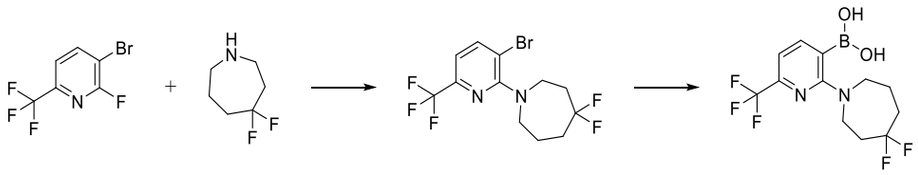
A una solución de 3-bromo-2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (1.224 g, 5.017 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C se añadió una solución de 4,4-difluoropiperidina (1.22 g, 10.1 mmol) en THF (2 ml) gota a gota. La mezcla se retiró del baño de hielo y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante más de 1 h, después se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con 50 % de NH_4Cl acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, 10-100 % de acetato de etilo/hexano) proporcionó 3-bromo-2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-(trifluorometil)piridina (1.68 g, 97 %). ESI-MS *m/z* calc. 343.99, encontrada 345.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (dd, *J* = 2.2, 1.1 Hz, 1H), 8.40 - 8.35 (m, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 4H), 2.19 - 2.06 (m, 4H).

Etapa 2: ácido [2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

El ácido [2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 3-bromo-2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 3, etapa 3 y el borato de triisopropilo. ESI-MS *m/z*

calc. 310.09, encontrada 311.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (dd, J = 2.6, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 4H), 2.16 - 1.98 (m, 4H).

Intermediario B – 23



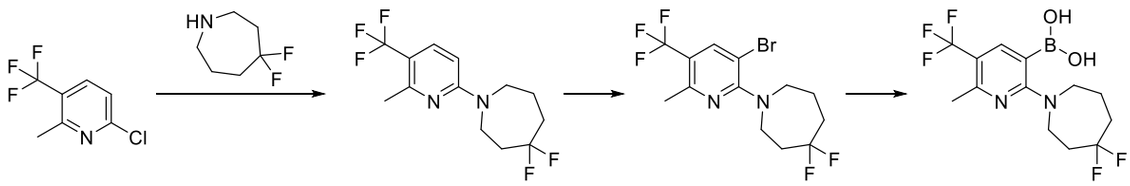
Etapa 1: 1-[3-bromo-6-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano

1-[3-Bromo-6-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano se preparó a partir de 3-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B - 20, etapa 1, con DMSO como solvente y DIEA como la base. ESI-MS *m/z* calc. 358.01, encontrada 359.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 4H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H).

Etapa 2: ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

El ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 1-[3-bromo-6-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 2 y borato de triisopropilo. ESI-MS *m/z* calc. 324.11, encontrada 325.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 - 7.62 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 3H), 2.39 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 1.83 (m, 5H).

Intermediario B - 24



Etapa 1: 4,4-difluoro-1-[6-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]azepano

4,4-Difluoro-1-[6-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]azepano se preparó a partir de 6-cloro-2-metil-3-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 1 con DMSO como solvente. ESI-MS *m/z* calc. 294.12, encontrada 295.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.11 - 1.94 (m, 4H).

Etapa 2: 1-[3-bromo-6-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano

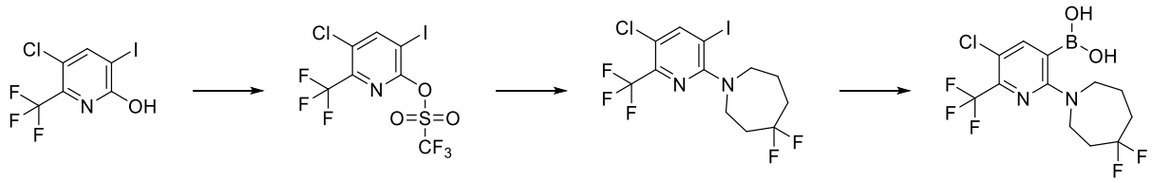
4,4-Difluoro-1-[6-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]azepano (1.29 g, 4.38 mmol) y NBS (786 mg, 4.42 mmol) se combinaron en DCM (25 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se evaporó y el material resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 1-[3-bromo-6-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano (1.34 g, 82 %) como un aceite transparente. ESI-MS *m/z* calc. 372.03,

encontrada 373.2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 3.77 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 2.50 - 2.46 (m, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H).

Etapa 3: ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

El ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 1-[3-bromo-6-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 338.12, encontrada 339.3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (s, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 4H).

Intermediario B - 25



Etapa 1: [5-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)-2-piridil] trifluorometanosulfonato

[5-Cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)-2-piridil] trifluorometanosulfonato se preparó a partir de 5-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)piridin-2-ol (Intermediario B - 16, etapa 1) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en Intermediario B - 16, etapa 3. ESI-MS *m/z* calc. 454.83, encontrada 456.0 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.56 (s, 3F), -71.85 (s, 3F).

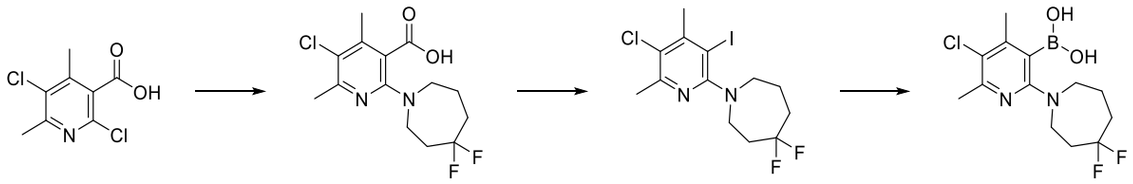
Etapa 2: 1-[5-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano

1-[5-Cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano se preparó a partir de [5-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)-2-piridil] trifluorometanosulfonato mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 1 con DIPEA como base y DMF como solvente. ESI-MS *m/z* calc. 439.96, encontrada 441.2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 4H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.38 (s, 3F), -89.34 (quin, *J* = 15.0 Hz, 2F).

Etapa 3: ácido [5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

El ácido [5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 1-[5-cloro-3-yodo-6-(trifluorometil)-2-piridil]-4,4-difluoro-azepano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 2 con borato de triisopropilo y THF como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 358.07, encontrada 359.1 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 1.94 (m, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -65.93 (s, 3F), -91.23 (quin, *J* = 14.3 Hz, 2F).

Intermediario B - 26



Etapa 1: ácido 5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-piridina-3-carboxílico

El ácido 5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-piridina-3-carboxílico se preparó a partir del ácido 2,5-dicloro-4,6-dimetil-piridina-3-carboxílico y clorhidrato de 4,4-difluoroazepano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 318.09, encontrada 319.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.02 (dt, *J* = 11.7, 6.0 Hz, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -88.93 (br s, 2F).

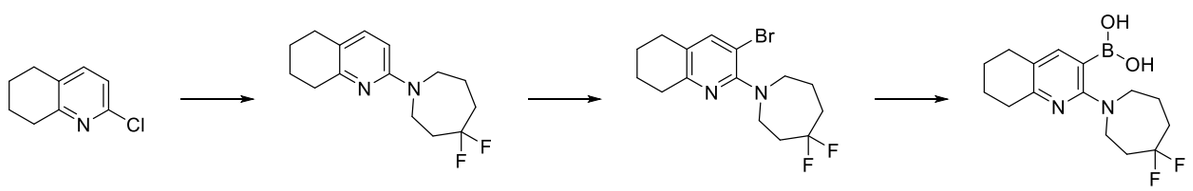
Etapa 2: 1-(5-cloro-3-yodo-4,6-dimetil-2-piridil)-4,4-difluoro-azepano

Una solución de ácido 5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-piridina-3-carboxílico (1.0 g, 3.1 mmol), fosfato de potasio (670 mg, 3.16 mmol) y yodo (2.42 g, 9.54 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 10 % de tiosulfato de sodio acuoso (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml). Los extractos combinados se lavaron con tiosulfato de sodio 10 % (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptanos 0-10 %) para proporcionar 1-(5-cloro-3-yodo-4,6-dimetil-2-piridil)-4,4-difluoro-azepano (1.03 g, 82 %) como un aceite amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 400.00, encontrada 401.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.42 - 3.33 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.42 - 2.24 (m, 4H), 1.98 - 1.91 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -86.90 (quin, *J* = 15.7 Hz, 2F).

Etapa 3: ácido [5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-3-piridil]borónico

El ácido [5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-3-piridil]borónico se preparó a partir de 1-(5-cloro-3-yodo-4,6-dimetil-2-piridil)-4,4-difluoro-azepano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 318.11, encontrada 319.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.66 - 3.59 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.34 - 2.15 (m, 5H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H).

Intermediario B - 27



Etapa 1: 2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

2-Cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (505 mg, 3.01 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoroazepano (535 mg, 3.12 mmol), carbonato de potasio (1.321 g, 9.558 mmol), diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (88.6 mg, 0.190 mmol), y diacetoxipaladio (35 mg, 0.16 mmol) se combinaron en DMSO (2.5 ml). La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 24 h. La reacción se enfrió, se diluyó con DCM (2 ml) y se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (0-10 % de metanol/diclorometano) para proporcionar 2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (532 mg, 66 %). ESI-MS *m/z* calc. 266.16, encontrada 267.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 4H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H).

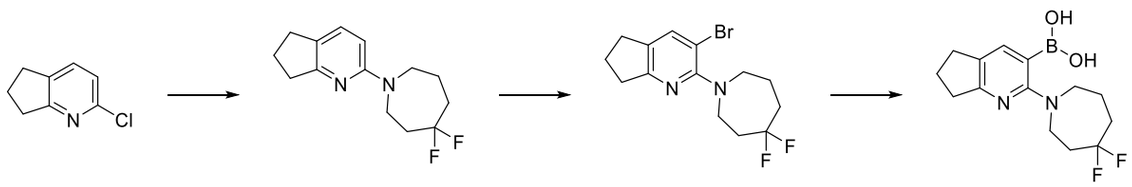
Etapa 2: 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

3-Bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina se preparó a partir de 2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 24, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 344.07, encontrada 345.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 4H), 2.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H).

Etapa 3: ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]borónico

El ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]borónico se preparó a partir de 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 310.17, encontrada 311.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 28



Etapa 1: 2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina

2-(4,4-Difluoroazepan-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina se preparó a partir de 2-cloro-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 27, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 252.14, encontrada 253.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 1.92 (m, 6H).

Etapa 2: 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina

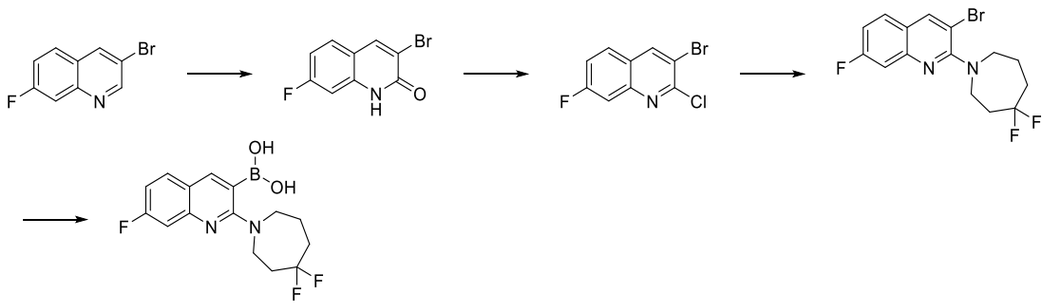
3-Bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina se preparó a partir de 2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 24, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 330.05, encontrada

331.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 4H), 2.89 - 2.79 (m, 4H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.11 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H).

Etapa 3: ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-3-il]borónico

El ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-3-il]borónico se preparó a partir de -bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 296.15, encontrada 297.1 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 29



Etapa 1: 3-bromo-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

Se añadió metiltrioxorenio (70 mg, 0.20 mmol) a una solución de peróxido de hidrógeno (23 ml de 30 % p/v en agua, 202.85 mmol) en THF (18 ml) y se agitó la mezcla durante 15 min. 3-Bromo-7-fluoro-quinolina (4.5 g, 20 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se enfrió a 5 °C y se inactivó mediante el uso de 10 % de tiosulfato de sodio acuoso (150 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (120 g de sílice, acetato de etilo/heptano 0-80 %) para producir 3-bromo-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona (4.19 g, 87 %) como un sólido color tostado. ESI-MS *m/z* calc. 240.95, encontrada 242.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -104.95 - -105.05 (m, 1F).

Etapa 2: 3-bromo-2-cloro-7-fluoro-quinolina

3-Bromo-2-cloro-7-fluoro-quinolina se preparó a partir de 3-bromo-7-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 6, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 258.92, encontrada 260.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -106.35 - -106.44 (m, 1F).

Etapa 3: 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-7-fluoro-quinolina

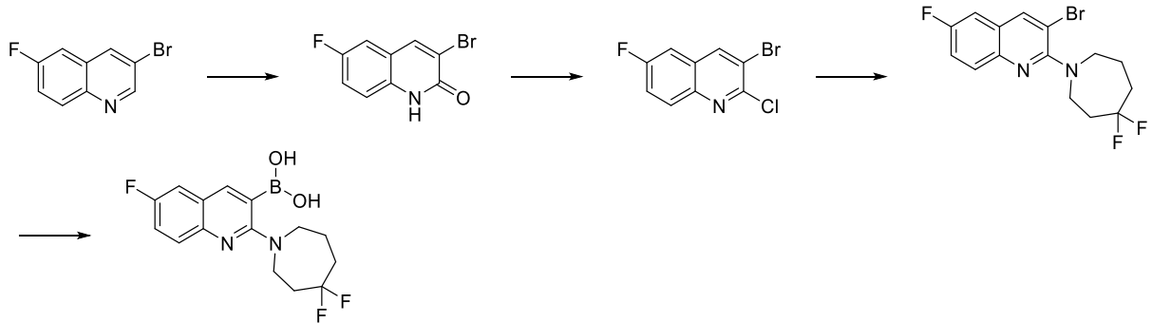
Una solución de 3-bromo-2-cloro-7-fluoro-quinolina (4.14 g, 15.5 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoroazepano (4.0 g, 23 mmol), carbonato de cesio (12.7 g, 39.0 mmol), yoduro de cobre (300

mg, 1.58 mmol) y *N*,*N*,*N*',*N*'-tetrametiletano-1,2-diamina (186 mg, 0.24 ml, 1.6 mmol) en NMP (50 ml) se agitó a 105 °C durante toda la noche. Una vez que se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo mediante el uso de acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptanos 0-10 %), seguido de cromatografía en fase inversa (C18, CH_3CN 5-95 %/ ácido fórmico 0.1 %) para proporcionar 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-7-fluoro-quinolina (2.3 g, 37 %) como un aceite amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 358.03, encontrada 359.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 4H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -88.99 (quin, *J* = 15.0 Hz, 2F), -109.50 - -109.60 (m, 1F).

Etapa 4: ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-7-fluoro-3-quinolil]borónico

El ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-7-fluoro-3-quinolil]borónico se preparó a partir de 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-7-fluoro-quinolina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano y dioxano como el solvente orgánico. ESI-MS *m/z* calc. 324.11, encontrada 325.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 30



Etapa 1: 3-bromo-6-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona

3-Bromo-6-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona se preparó a partir de 3-bromo-6-fluoro-quinolina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 29, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 240.95, encontrada 242.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.53 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -109.88 (s, 1F).

Etapa 2: 3-bromo-2-cloro-6-fluoro-quinolina

3-Bromo-2-cloro-6-fluoro-quinolina se preparó a partir de 3-bromo-6-fluoro-1*H*-quinolin-2-ona mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 6, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 258.92, encontrada 259.9 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -110.94 (s, 1F).

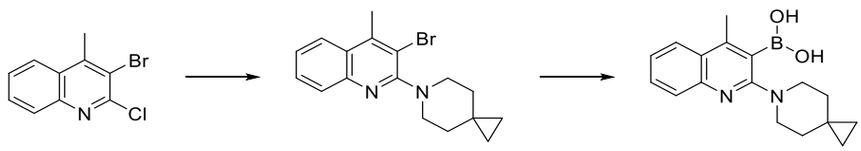
Etapa 3: 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-fluoro-quinolina

3-Bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-fluoro-quinolina se preparó a partir de 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-fluoro-quinolina y clorhidrato de 4,4-difluoroazepano mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B - 29, etapa 3. ESI-MS *m/z* calc. 358.03, encontrada 359.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.49 (m, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 4H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 1.98 - 1.87 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -86.16 (s, 2F), -116.86 (s, 1F).

Etapa 4: ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-fluoro-3-quinolil]borónico

El ácido [2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-fluoro-3-quinolil]borónico se preparó a partir de 3-bromo-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-fluoro-quinolina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano y dioxano como el solvente orgánico. ESI-MS *m/z* calc. 324.11, encontrada 325.1 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 31



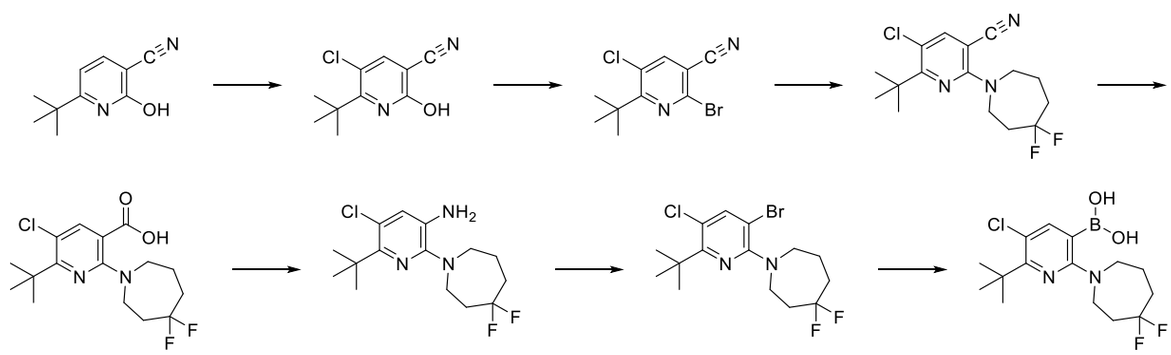
Etapa 1: 2-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-3-bromo-4-metil-quinolina

2-(6-Azaespiro[2,5]octan-6-il)-3-bromo-4-metil-quinolina se preparó a partir de 3-bromo-2-cloro-4-metil-quinolina y 6-azaespiro[2,5]octano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 29, etapa 3 mediante el uso de DMSO como el solvente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91-7.85 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 3.43 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.61 (br s, 4H), 0.38-0.34 (m, 4H).

Etapa 3: ácido [2-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-4-metil-3-quinolil]borónico

El ácido [2-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-4-metil-3-quinolil]borónico se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 296.17, encontrada 297.04 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.55-1.51 (m, 4H), 0.39 (s, 4H). No se observaron protones de ácido borónico.

Intermediario B - 32



Etapa 1: 6-*terc*-butil-5-cloro-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (5.0 g, 28 mmol) y NCS (4.7 g, 35 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (25 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 X 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-*terc*-butil-5-cloro-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (5.99 g, 100 %) como un sólido beige. ESI-MS *m/z* calc. 210.06, encontrada 211.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 1.53 (s, 9H).

Etapa 2: 2-bromo-6-*terc*-butil-5-cloro-piridina-3-carbonitrilo

A una suspensión agitadora de 6-*terc*-butil-5-cloro-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (5.9 g, 28 mmol) en tolueno (90 ml) se añadió $POBr_3$ (11 g, 38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición lenta de solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado (150 ml). La mezcla se vertió en un embudo de decantación con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g de sílice, acetato de etilo/heptano 0-10 %) para proporcionar 2-bromo-6-*terc*-butil-5-cloro-piridina-3-carbonitrilo (6.29 g, 82 %). ESI-MS *m/z* calc. 271.97, encontrada 273.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (s, 1H), 1.48 (s, 9H).

Etapa 3: 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)piridina-3-carbonitrilo

6-*terc*-Butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)piridina-3-carbonitrilo se preparó a partir de 2-bromo-6-*terc*-butil-5-cloro-piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 1 con solvente de DMF y DIPEA. ESI-MS *m/z* calc. 327.13, encontrada 328.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 3.89 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 - 3.83 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.74 (s, 2F).

Etapa 4: ácido 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)piridina-3-carboxílico

Una solución de 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)piridina-3-carbonitrilo (3.8 g, 11 mmol) en etanol (50 ml) y NaOH acuoso (11.2 ml de 10 M, 112 mmol) se agitó a 100 °C durante 24 h. Se añadió NaOH acuoso adicional (11.2 ml de 10 M, 112 mmol) y la mezcla se agitó a 115 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se eliminó el etanol a presión reducida y se añadió 6 M de HCl acuoso a hasta pH 6 a 7. La mezcla se diluyó con agua (400 ml) y acetato de etilo (300 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, CH_3CN 0-35 %/ácido fórmico 0.1 %) proporcionó ácido 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)piridina-3-carboxílico (3.03 g, 75 %) como un sólido color tostado. ESI-MS *m/z* calc. 346.13,

encontrada 347.2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -89.67 (br s, 2F).

Etapa 5 y 6: 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)piridin-3-amina

6-*terc*-Butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)piridin-3-amina se preparó a partir del ácido 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)piridina-3-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 11, etapa 5 y etapa 6. ESI-MS *m/z* calc. 317.15, encontrada 318.2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (s, 1H), 3.92 - 3.73 (m, 4H), 2.39 - 2.21 (m, 4H), 1.70 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -87.95 - -89.92 (m, 1F), -92.01 - -93.92 (m, 1F).

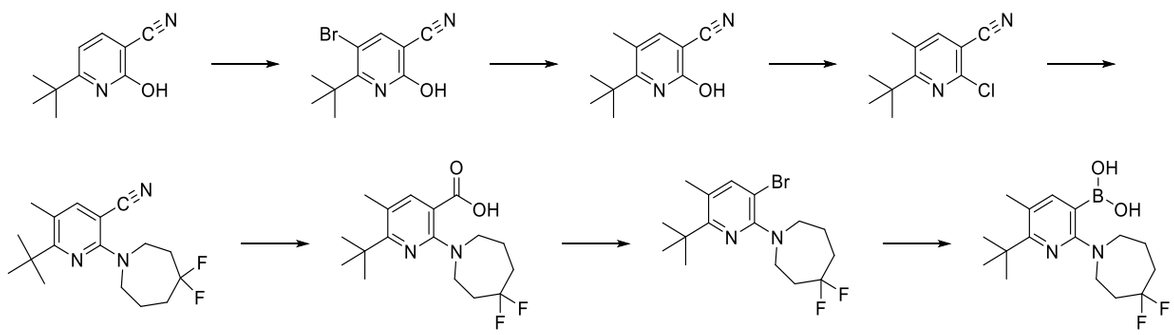
Etapa 7: 1-(3-bromo-6-*terc*-butil-5-cloro-2-piridil)-4,4-difluoro-azepano

1-(3-Bromo-6-*terc*-butil-5-cloro-2-piridil)-4,4-difluoro-azepano se preparó a partir de 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)piridin-3-amina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 4, etapa 6. ESI-MS *m/z* calc. 380.05, encontrada 381.2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 3.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -89.67 (s, 2F).

Etapa 8: ácido [6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-piridil]borónico

El ácido [6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 1-(3-bromo-6-*terc*-butil-5-cloro-2-piridil)-4,4-difluoro-azepano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 346.14, encontrada 347.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 33



Etapa 1: 5-bromo-6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo

Una solución de 6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (10.9 g, 61.8 mmol) y NBS (16.5 g, 92.7 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (85 ml) se agitó al reflujo durante 2.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (300 ml) extraída con DCM (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía con gel de sílice (120 g de sílice, 0-10 % de metanol/DCM) proporcionó 5-bromo-6-*terc*-butil-2-hidroxi-

piridina-3-carbonitrilo (16.11 g, 100 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 254.01, encontrada 255.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 2: 6-*terc*-butil-2-hidroxi-5-metil-piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 5-bromo-6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (1.0 g, 3.9 mmol), carbonato de potasio (1.65 g, 11.9 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (700 mg, 0.857 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2.25 g, 2.5 ml, 17.9 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 120 °C durante 8 h en un vial sellado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se filtró a través de Celite®, se enjuagó con acetato de etilo (50 ml) y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, acetato de etilo/DCM 5-90 %) proporcionó 6-*terc*-butil-2-hidroxi-5-metil-piridina-3-carbonitrilo (642 mg, 82 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 190.11, encontrada 191.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (br s, 1H), 7.63 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 3: 6-*terc*-butil-2-cloro-5-metil-piridina-3-carbonitrilo

6-*terc*-Butil-2-cloro-5-metil-piridina-3-carbonitrilo se preparó a partir de 6-*terc*-butil-2-hidroxi-5-metil-piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 6, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 208.08, encontrada 209.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

Etapa 4: 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-piridina-3-carbonitrilo

6-*terc*-Butil-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-piridina-3-carbonitrilo se preparó a partir de 6-*terc*-butil-2-cloro-5-metil-piridina-3-carbonitrilo y clorhidrato de 4,4-difluoroazepano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 1 y DIPEA como la base. ESI-MS *m/z* calc. 307.19, encontrada 308.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 3.90 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (dt, J = 5.4, 2.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.43 - 2.28 (m, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 4H), 1.39 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.53 (s, 2F).

Etapa 5: ácido 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-piridina-3-carboxílico

El ácido 6-*terc*-Butil-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-piridina-3-carboxílico se preparó a partir de 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 32, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 326.18, encontrada 327.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.54 - 2.42 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -87.53 (br s, 2F).

Etapa 6: 1-(3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-2-piridil)-4,4-difluoro-azepano

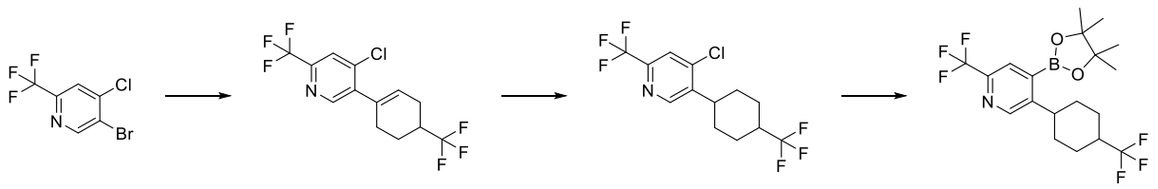
Una solución de ácido 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-piridina-3-carboxílico (720 mg, 2.21 mmol) y acetato de sodio (400 mg, 4.88 mmol) en ácido acético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió lentamente una solución de bromo (47 mg, 0.15 ml, 2.9 mmol) en ácido acético (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo mediante el

uso de acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano 0-10 %) proporcionó 1-(3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-2-piridil)-4,4-difluoro-azepano (426 mg, 53 %) como un aceite transparente. ESI-MS *m/z* calc. 360.10, encontrada 361.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (s, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.38 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -89.01 (s, 2F).

Etapa 7: ácido [6-*terc*-butil-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-3-piridil]borónico

Un matraz de fondo redondo se cargó con 1-(3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-2-piridil)-4,4-difluoro-azepano (300 mg, 0.830 mmol), XPhos Pd G4 (60 mg, 0.070 mmol), XPhos (60 mg, 0.13 mmol), ácido hipobórico (300 mg, 3.35 mmol) y acetato de potasio (360 mg, 3.67 mmol) en etanol (12 ml). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos y se agitó a 85 °C durante 1.5 h. El etanol se eliminó mediante concentración a presión reducida y el residuo se dividió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para permitir ácido [6-*terc*-butil-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-3-piridil]borónico (389 mg, 76 %). ESI-MS *m/z* calc. 326.20, encontrada 327.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 34



Etapa 1: 4-cloro-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina

Se cargó un vial con 5-bromo-4-cloro-2-(trifluorometil)piridina (617 mg, 2.37 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano (654 mg, 2.37 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (223 mg, 0.304 mmol) y carbonato de potasio (1.11 g, 8.03 mmol). Se añadieron dioxano (14 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se desgasificó durante 5 min. El vial se selló y la mezcla se calentó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con salmuera y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante 20 min) proporcionó 4-cloro-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina (616 mg, 79 %). ESI-MS *m/z* calc. 329.04, encontrada 330.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 5.93 - 5.88 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.43 (m, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66.35, -72.13.

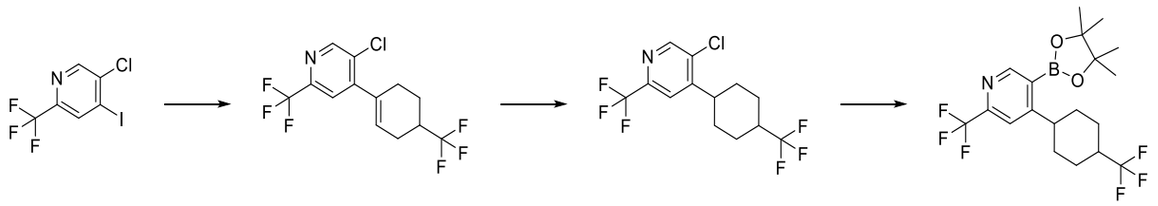
Etapa 2: 4-cloro-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina

Una mezcla de 4-cloro-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina (300 mg, 0.910 mmol) y 5 % de rodio en alúmina (350 mg, 0.170 mmol) en isopropanol (12 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante 15 min) proporcionó 4-cloro-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina (178.1 mg, 59 %) como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. ESI-MS *m/z* calc. 331.06, encontrada 332.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 0.25H), 8.73 (s, 0.75H), 8.10 (s, 1H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 0.75H), 2.46 - 2.35 (m, 0.25H), 2.05 - 1.90 (m, 2.5H), 1.89 - 1.64 (m, 5H), 1.47 (qd, *J* = 12.8, 3.4 Hz, 0.5H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -66.03 (mayor), -66.34 (menor) se solapa con -66.35 (mayor), -72.31 (menor).

Etapa 3: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina

4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina se preparó a partir de 4-cloro-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 y dioxano como el solvente orgánico. El producto se aisló como una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. ESI-MS *m/z* calc. 423.18, encontrada 424.153 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 0.25H), 8.70 (s, 0.75H), 7.86 (s, 0.75H) se superpone con 7.85 (s, 0.25H), 3.31 - 3.11 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.07 - 1.87 (m, 2H), 1.75 (m, 5H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 1.17 (s, 12H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ -65.92 (mayor), -66.28 (mayor menor), -72.34 (menor).

Intermediario B - 35



Etapa 1: 5-cloro-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina

5-Cloro-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina se preparó a partir de 5-cloro-4-yodo-2-(trifluorometil)piridina y mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 329.04, encontrada 330.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.01 - 5.91 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.47 - 2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.69 - 1.54 (m, 1H).

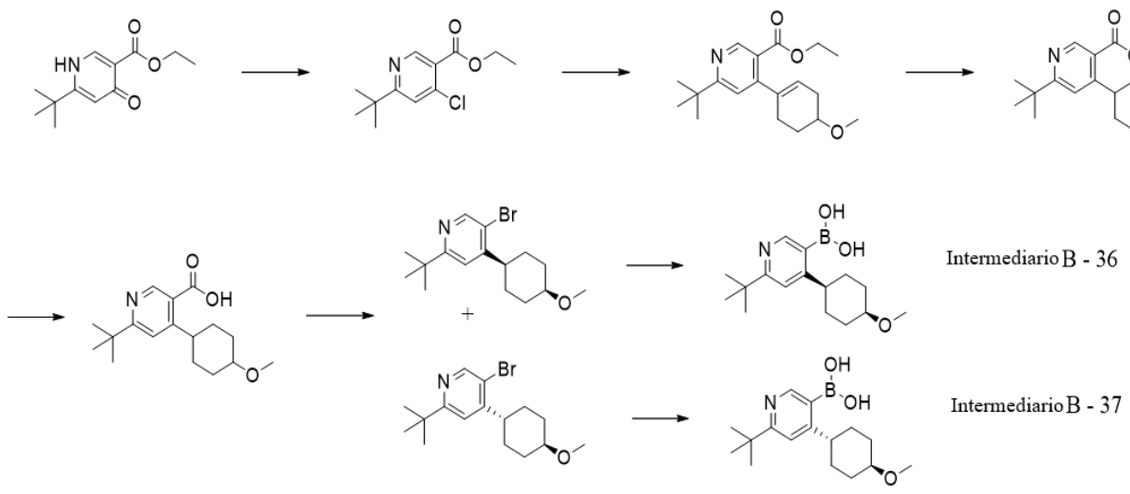
Etapa 2: 5-cloro-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina

5-Cloro-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina se preparó a partir de 5-cloro-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 2. El producto se aisló como una mezcla 3:1 de isómeros cis/trans. ESI-MS *m/z* calc. 331.05, encontrada 332.1 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina

5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina se preparó a partir de 5-cloro-2-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de dioxano como el solvente orgánico. El producto se aisló como una mezcla 3:1 de isómeros cis/trans. ESI-MS *m/z* calc. 423.18, encontrada 424.1 $(M+1)^+$.

Intermediario B – 36



Etapa 1: 6-*terc*-butil-4-cloro-piridina-3-carboxilato de etilo

El 6-*terc*-butil-4-cloro-piridina-3-carboxilato de etilo se preparó a partir de 6-*terc*-butil-4-oxo-1*H*-piridina-3-carboxilato de etilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 6, etapa 1 con un tiempo de reacción de 1.5 h. ESI-MS *m/z* calc. 241.09, encontrada 241.5 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexen-1-il)piridina-3-carboxilato de etilo

El 6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexen-1-il)piridina-3-carboxilato de etilo se preparó a partir de 6-*terc*-butil-4-cloro-piridina-3-carboxilato de etilo y 2-(4-metoxiciclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encontró en el Intermediario B - 34, etapa 1 y mediante el uso de $PdCl_2$(dtbpf) como el catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 317.20, encontrada 318.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Etapa 3: 6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)piridina-3-carboxilato de etilo

El 6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexen-1-il)piridina-3-carboxilato de etilo se disolvió en metanol (9 ml) y se agitó con 10 % de Pd/C (húmedo) (96 mg, 0.045 mmol) en atmósfera de hidrógeno durante 30 min. La reacción se filtró y se concentró para proporcionar 6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)piridina-3-carboxilato de etilo. ESI-MS *m/z* calc. 319.22, encontrada 320.6 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.51

- 3.45 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.17 - 1.94 (m, 2H), 1.84 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 4H), 1.37 - 1.28 (m, 12H), 1.26 - 1.09 (m, 1H).

Etapa 4: ácido 6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)piridina-3-carboxílico

El ácido 6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)piridina-3-carboxílico se preparó a partir de 6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)piridina-3-carboxilato de etilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 4 con agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. ESI-MS *m/z* calc. 291.18, encontrada 292.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.19 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.41 (m, 4H), 1.34 - 1.29 (m, 9H), 1.26 - 1.11 (m, 1H).

Etapa 5: 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)piridina

Una mezcla de ácido 6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)piridina-3-carboxílico (345 mg, 1.13 mmol), tribromuro de tetrabutilamonio (1.09 g, 2.26 mmol) y fosfato de potasio (238 mg, 1.12 mmol) en CH_3CN (2.5 ml) y dioxano (0.5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min después se agitó a 100 °C durante 24 h en atmósfera de nitrógeno en un vial sellado. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera y cloruro acuoso de amonio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/heptano durante 20 min) proporcionó el isómero principal *cis* 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)piridina (50 mg, 13 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.85 (tt, J = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.30 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 325.10, encontrada 326.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.27 min. y producto isómero *trans* menor 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)piridina (15 mg, 4 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.27 - 1.17 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 325.10, encontrada 326.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.19 min.

Los tiempos de retención de isómeros *cis* y *trans* se determinaron por UPLC de fase inversa mediante el uso de una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2.1 mm, partícula de 1.7 µm) elaborada por Waters y una ejecución de gradiente doble de 1-99 % de fase móvil B durante 4.5 min. Fase móvil A = agua (0.05 % de TFA). Fase móvil B = CH_3CN (0.035 % de TFA). Régimen de flujo = 1.2 ml/min, volumen de inyección = 1.5 µl y temperatura de columna = 60 ºC.

Etapa 6: ácido [6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-3-piridil]borónico (isómero cis)

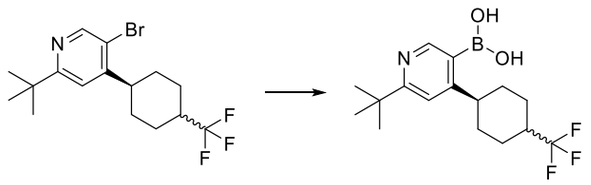
El ácido [6-*terc*-Butil-4-(4-metoxiciclohexil)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)piridina (isómero de *cis*) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso del catalizador $Pd(dppf)Cl_2$ y dioxano como solvente. ESI-MS *m/z* calc. 291.19, encontrada 292.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 37

Etapa 1: ácido [6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-3-piridil]borónico (isómero trans)

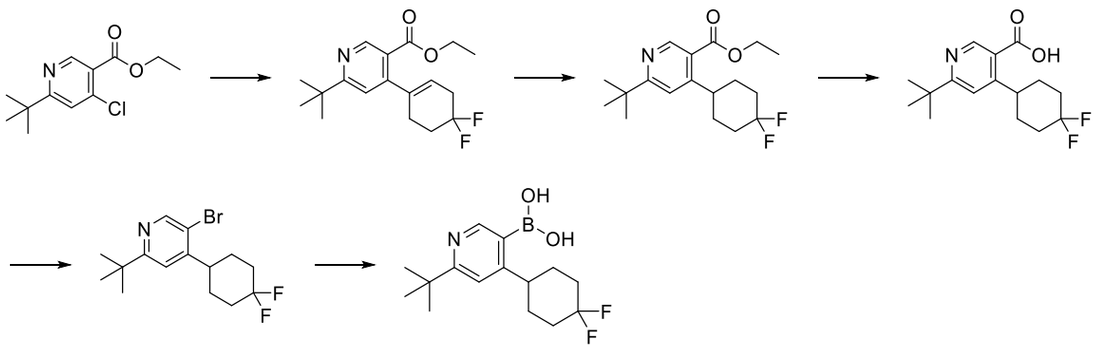
El ácido [6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)piridina (isómero *trans* aislado del Intermediario B - 36, etapa 5) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso del catalizador $Pd(dppf)Cl_2$ y dioxano como solvente. ESI-MS *m/z* calc. 291.19, encontrada 292.3 $(M+1)^+$.

Intermediario B – 38 (mezcla cis/trans)



Un vial se cargó con 5-bromo-2-*terc*-butil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina (mezcla 3:1 de isómeros cis/trans, sintetizada mediante el uso de un procedimiento análogo al Intermediario B - 36 etapa 5) (140 mg, 0.384 mmol), bis(pinacol)diboro (151 mg, 0.595 mmol), acetato de potasio (121 mg, 1.23 mmol) y CataCXium A Pd G3 (20 mg, 0.026 mmol). El vial se selló y se enjuagó con nitrógeno. Después se añadió *N*,*N*-dimetilacetamida (1 ml) en atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para proporcionar ácido [6-*terc*-butil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]borónico como mezcla de isómeros *cis/trans*. ESI-MS *m/z* calc. 329.18, encontrada 330.1 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 39



Etapa 1: 6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)piridina-3-carboxilato de etilo

Se preparó 6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)piridina-3-carboxilato de etilo a partir de 6-*terc*-butil-4-cloro-piridina-3-carboxilato de etilo (Intermediario B – 36, etapa 1) y 2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1 mediante el uso del catalizador $Pd(PPh_3)_4$. ESI-MS *m/z* calc. 323.17, encontrada 324.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.62 min. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.59 - 2.44 (m, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 2H), 1.39 - 1.32 (m, 12H).

Etapa 2: 6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carboxilato de etilo

El 6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carboxilato de etilo se preparó a partir de 6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)piridina-3-carboxilato de etilo mediante el uso de un

procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 3. ESI-MS *m/z* calc. 325.19, encontrada 326.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.57 min.

Etapa 3: ácido 6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carboxílico

El ácido 6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carboxílico se preparó a partir de 6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carboxilato de etilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 4 con agitación a temperatura ambiente durante 16 h. ESI-MS *m/z* calc. 297.15, encontrada 298.3 $(M+1)^+$.

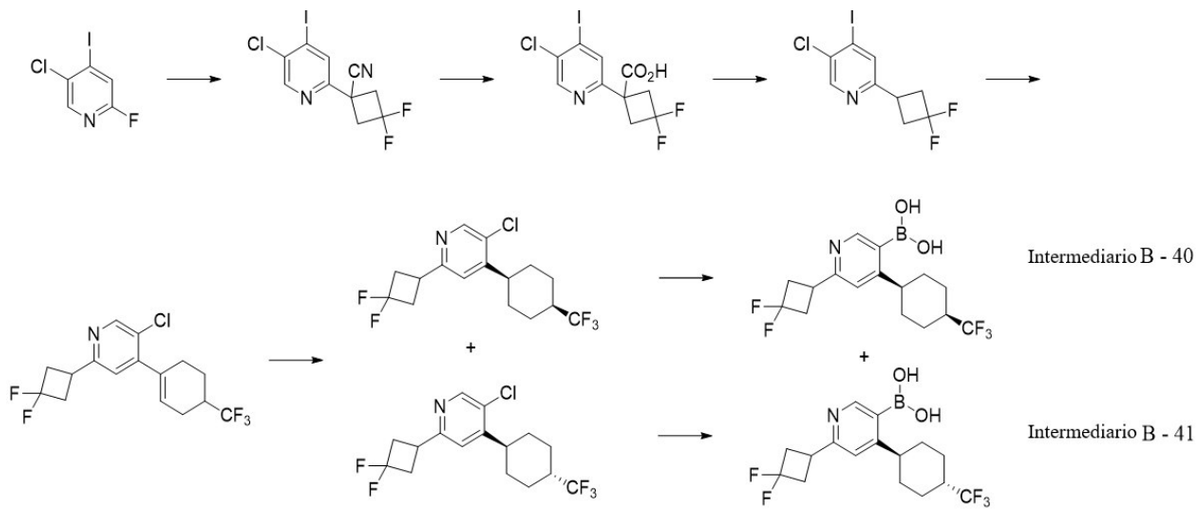
Etapa 4: 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)piridina

5-Bromo-2-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)piridina se preparó a partir del ácido 6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 5. ESI-MS *m/z* calc. 331.07, encontrada 332.1 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.78 min. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.01 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.65 (m, 3H), 1.36 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -91.74 (d, *J* = 237.3 Hz), -102.22 (d, *J* = 237.3 Hz).

Etapa 5: ácido [6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]borónico

El ácido [6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]borónico se preparó a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso del catalizador CataCXium A Pd G3 y N,N-dimetilacetamida como solvente. ESI-MS *m/z* calc. 297.17, encontrada 298.3 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 40



Etapa 1: Síntesis de 1-(5-cloro-4-yodopiridin-2-il)-3,3-difluorociclobutano-1-carbonitrilo

A una solución de 3,3-difluorociclobutanocarbonitrilo (5.0 g, 42.7 mmol) en tolueno (200 ml) a 0 °C se añadió LiHMDS (50 ml de 1 M en tolueno, 50 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió una solución de 5-cloro-2-fluoro-4-yodo-piridina (11.37 g, 42.10 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (150 ml), después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación sobre sílice (0-2.9 % de acetato de

etilo/heptano) proporcionó 1-(5-cloro-4-yodo-2-piridil)-3,3-difluoro-ciclobutanocarbonitrilo (19 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 3.54-3.42 (m, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H).

Etapa 2: ácido 1-(5-cloro-4-yodo-2-piridil)-3,3-difluoro-ciclobutanocarboxílico

A 1-(5-cloro-4-yodo-2-piridil)-3,3-difluoro-ciclobutanocarbonitrilo (8.07 g, 22.3 mmol) en AcOH (90 ml) se añadió agua (45 ml) y ácido sulfúrico (conc.) (45 ml de 95 % p/v, 844 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 6 h. Al enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 800 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una goma marrón ácido 1-(5-cloro-4-yodo-2-piridil)-3,3-difluoro-ciclobutanocarboxílico (8.26 g, 97 %). ESI-MS *m/z* calc. 372.92, encontrada 327.86 $(M-45)^-$.

Etapa 3: 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-yodopiridina

Una solución de ácido 1-(5-cloro-4-yodo-2-piridil)-3,3-difluoro-ciclobutanocarboxílico (8.26 g, 21.3 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-yodopiridina (7 g, 98 %) como un sólido de color crema. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 4H).

Etapa 4: 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il)piridina

5-Cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina se preparó a partir de 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-yodo-piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 351.08, encontrada 352.09 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 4H), 2.49-2.29 (m, 5H), 2.14 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.71 (qd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H).

Etapa 5: 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-((1S,4S)-4-(trifluorometil)ciclohexil)piridina y 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-((1R,4R)-4-(trifluorometil)ciclohexil)piridina

5-Cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)piridina (isómeros *cis* y *trans*) se preparó a partir de 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B - 34, etapa 2. La purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano 0-3.5 % durante 41 min) proporcionó fracciones que contenían el producto que se combinaron y el solvente se eliminó a presión reducida lo que dio 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)piridina (*isómero cis*, 1.12 g, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.48-2.32 (m, 1H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 353.10, encontrada 354.16 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 3.23 min y 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)piridina (isómero *trans*, 0.69 g, 11 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z*

calc. 353.10, encontrada 354.14 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 3.2 min. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ.

8.50-8.48 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.03-2.83(m, 5H), 2.18-2.00 (m, 5H), 1.58-1.37 (m, 4H). Los tiempos de retención para los isómeros *cis* y *trans* del producto se determinaron mediante el uso de las siguientes condiciones: Waters UPLC, columna BEH C18, 2.1 x 50 mm, 2.5 µm de partícula, 2-95 % de CH_3CN en agua (0.1 % modificador de NH_3), 4.6 min de ejecución, 0.8 ml/min, 40 °C.

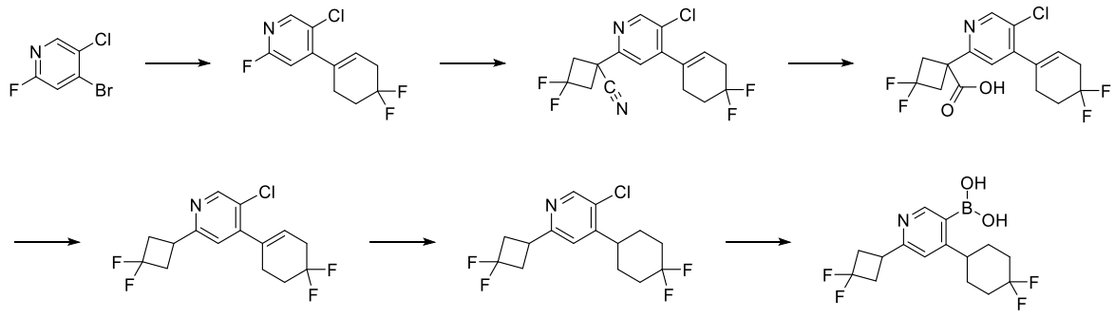
Etapa 6: 2-(3,3-difluorociclobutil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)piridina (isómero *cis*)

2-(3,3-Difluorociclobutil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)piridina (isómero *cis*) se preparó a partir de 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)piridina (isómero *cis)* mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de SPhos Pd G3 como catalizador. El producto se aisló como una mezcla ~1:1 de ácido borónico y éster de pinacol y se usó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 445.22, encontrada 446.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 3.40 min (éster de pinacol), y ESI-MS *m/z* calc. 363.14, encontrada 364.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.03 min (ácido borónico). ^{1}H NMR of mixture (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 0.46H), 8.36 (s, 0.5H), 7.26-7.12 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 2H), 2.93-2.77 (m, 4H), 2.54-2.35 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 6H), 1.36 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -68.4--68.5 (m, 3F), -83.0--83.7 (m, 1F), -100.4--101.1 (m, 1F). Los tiempos de retención se determinaron mediante el uso de las siguientes condiciones: Waters UPLC, columna BEH C18, 2.1 x 50 mm, 2.5 µm de partícula, 2-95 % de CH_3CN en agua (0.1 % modificador de NH_3), 4.6 min de ejecución, 0.8 ml/min, 40 °C.

Intermediario B - 41

2-(3,3-Difluorociclobutil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)piridina (isómero *trans*) se preparó a partir de 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4-(trifluorometil)ciclohexil)piridina (*isómero trans* aislado del Intermediario B - 40, etapa 6) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de SPhos Pd G3 como catalizador. El producto se aisló como una mezcla ~2:3 de ácido borónico y éster de pinacol y se usó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 445.22, encontrada 364.14 $(M+1)^+$, solo ácido borónico observado por LC/MS. ^{1}H RMN de la mezcla (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 0.55H), 8.35-8.41 (0.38H), 7.25-7.30 (m, 0.42H), 7.24 (s, 0.58H), 3.53-3.40 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.30-2.14 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 4H), 1.35 (s, 7H).

Intermediario B - 42



Etapa 1: 5-cloro-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-2-fluoro-piridina

Se preparó 5-cloro-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-2-fluoro-piridina a partir de 4-bromo-5-cloro-2-fluoro-piridina y 2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 con $PdCl_2$(dtbpf) como catalizador y dioxano como el solvente orgánico. ESI-MS *m/z* calc. 247.04, encontrada 248.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.86 - 5.78 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -71.53, -94.49.

Etapa 2: 1-[5-cloro-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-2-piridil]-3,3-difluoro-ciclobutanocarbonitrilo

1-[5-Cloro-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-2-piridil]-3,3-difluoro-ciclobutanocarbonitrilo se preparó a partir de 5-cloro-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-2-fluoro-piridina y 3,3-difluorociclobutanocarbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo encontrado en el Intermediario B - 40, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 344.07, encontrada 345.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 4H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -83.62 (d, *J* = 194.9 Hz), -93.91 (d, *J* = 194.9 Hz), -94.47.

Etapa 3: ácido 1-[5-cloro-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-2-piridil]-3,3-difluoro-ciclobutanocarboxílico

El ácido 1-[5-cloro-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-2-piridil]-3,3-difluoro-ciclobutanocarboxílico se preparó a partir de 1-[5-cloro-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-2-piridil]-3,3-difluoro-ciclobutanocarbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 40, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 363.07, encontrada 364.4 $(M+1)^+$.

Etapa 4: 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)piridina

5-Cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)piridina se preparó a partir del ácido 1-[5-cloro-4-(4-fluorofenil)-2-piridil]-3,3-difluoro-ciclobutanocarboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 40, etapa 3. ESI-MS *m/z* calc. 319.08, encontrada 320.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.00 - 2.81 (m, 3H), 2.80 - 2.66 (m, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.24 - 2.10 (m, 2H). Desacoplado: ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -79.87 (d, *J* = 190.0 Hz), -94.52, -96.93 (d, *J* = 190.0 Hz). Acoplado: ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -79.55 to -79.69 (m),

-80.05 to -80.20 (m), -94.52 (app pd, *J* = 14.5, 2.9 Hz), -96.68 (tt, *J* = 19.2, 14.8 Hz), -97.18 (tt, *J* = 19.4, 14.5 Hz).

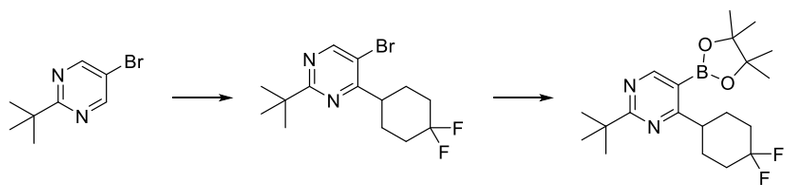
Etapa 5: 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)piridina

5-Cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)piridina se preparó a partir de 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexen-1-il)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 321.09, encontrada 322.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.99 - 2.76 (m, 4H), 2.20 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 2H). Desacoplado: ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -79.80 (d, *J* = 189.5 Hz), -89.42 (d, *J* = 233.6 Hz), -97.13 (d, *J* = 189.9 Hz), -99.83 (d, *J* = 233.7 Hz).

Etapa 6: ácido [6-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]borónico

El ácido [6-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]borónico se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso del catalizador SPhos Pd G3 y dioxano como el solvente orgánico. ESI-MS *m/z* calc. 331.14, encontrada 332.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 43



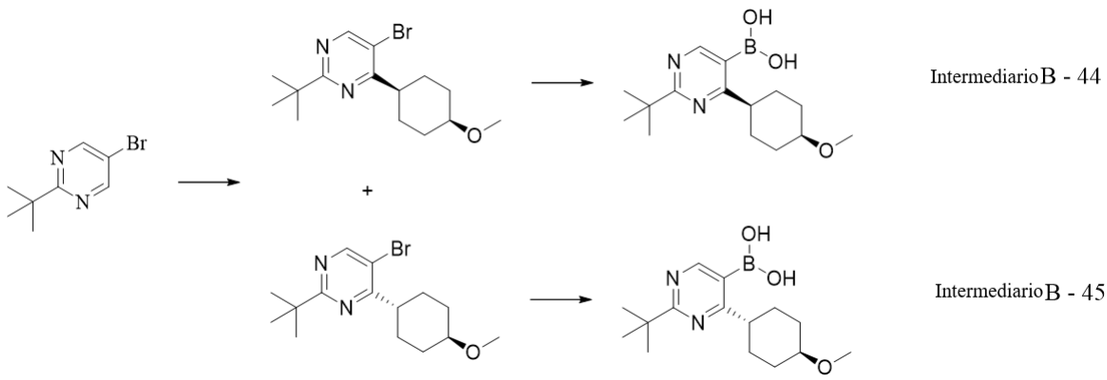
Etapa 1: 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidina

5-Bromo-2-*terc*-butil-pirimidina (2.48 g, 11.0 mmol), ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico (2.762 g, 16.49 mmol), $AgNO_3$ (3.752 g, 22.08 mmol), y persulfato de amonio (6.39 g, 27.4 mmol) se combinaron en un matraz, después se disolvieron en una mezcla de acetonitrilo (50 ml) y agua (50 ml) y se calentó a 60 °C durante 3.5 h. Se añadió ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico adicional (279 mg, 1.67 mmol), $AgNO_3$ (386 mg, 2.27 mmol) y persulfato de amonio (657 mg, 2.82 mmol) y se continuó agitando durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el acetonitrilo se eliminó a presión reducida. La mezcla se dividió entre salmuera y acetato de etilo y las capas se separaron. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo adicional (3x), después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, 0-50 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidina (3.44 g, 85 %) como un aceite transparente e incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 332.07, encontrada 333.1 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.27 min. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.79 (m, 6H), 1.33 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -89.69, -90.31, -99.04, -99.66.

Etapa 2: 2-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

2-*terc*-Butil-4-(4,4-difluorociclohexil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina se preparó a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidina y 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 380.25, encontrada 381.27 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 44



Etapa 1: 5-Bromo-2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidina (isómeros *cis* y *trans*)

5-Bromo-2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidina (isómero cis) se preparó mediante el uso de ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico y un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 43, etapa 1. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (120 g de sílice, 0-10 % acetato de etilo/hexano) seguido de HPLC de fase inversa (C18, 10-99 % de CH_3CN/5mM de HCl) proporcionó la purificación separada de los isómeros cis y trans mediante cromatografía en gel de sílice (120 g de sílice, 0-10 % de acetato de etilo/hexano) seguido de HPLC de fase inversa (C18, 10-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó los isómeros *cis* y *trans* separados.

Pico 1 (se eluye primero durante la purificación de la fase normal): 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidina (isómero *cis*) (165 mg, 23 %). ESI-MS *m/z* calc. 326.10, encontrada 327.2 (M+1)+; Tiempo de retención: 0.75 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

Pico 2 (se eluye en segundo lugar durante la purificación de la fase normal): 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidina (isómero *trans*) (112 mg, 16 %). ESI-MS *m/z* calc. 326.10, encontrada 327.2 (M+1)+; Tiempo de retención: 0.73 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.35 - 1.26 (m, 2H).

Los tiempos de retención de fase inversa se determinaron mediante el uso de una columna Acquity UPLC BEH C18 (30 × 2.1 mm, partícula de 1.7 µm) elaborada por Waters y una ejecución de gradiente doble de 1-99 % de fase móvil B durante 1.0 min. Fase móvil A = agua (0.05 % de TFA). Fase móvil B = CH_3CN (0.035 % de TFA). Régimen de flujo = 1.5 ml/min, volumen de inyección = 1.5 µl y temperatura de columna = 60 ºC.

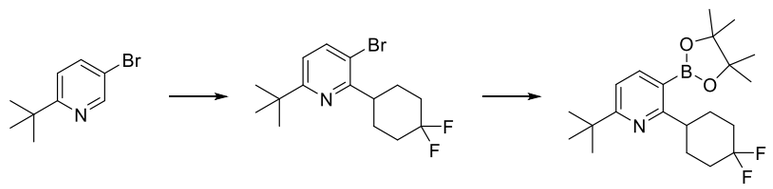
Etapa 2: ácido [2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidin-5-il]borónico (isómero cis)

El ácido [2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidin-5-il]borónico (isómero *cis*) se preparó a partir de 5-bromo-2-terc-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidina (isómero *cis*) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de dioxano como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 292.20, encontrada 293.25 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 45

El ácido [2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidin-5-il]borónico (isómero *trans*) se preparó a partir de -bromo-2-terc-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidina (isómero *trans* aislado del Intermediario B - 44, etapa 1) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de dioxano como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 292.20, encontrada 293.20 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 46



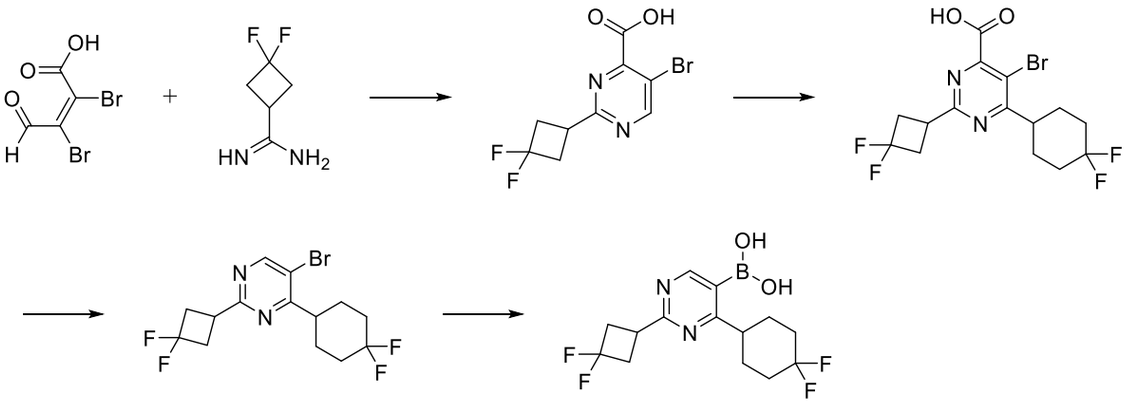
Etapa 1: 3-bromo-6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina

3-Bromo-6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina se preparó a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-piridina y 4,4-difluorociclohexanocarboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 43, etapa 1. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, 10-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó dos productos regioisoméricos (pico 1 = 0.75 min, pico 2 = 0.95 min, ejecución de HPLC de 1 minuto, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl). El pico 2 de la purificación en fase inversa se concentró y después se dividió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 3-bromo-6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina (133 mg, 21 %). ESI-MS *m/z* calc. 331.08, encontrada 332.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.77 (m, 6H), 1.32 (s, 9H).

Etapa 2: 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se preparó a partir de 3-bromo-6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2 etapa 4 mediante el uso de $Pd(dppf)Cl_2$ como el catalizador y dioxano como solvente. ESI-MS *m/z* calc. 379.25, encontrada 380.3 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 47



Etapa 1: ácido 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)pirimidina-4-carboxílico

El etanol anhidro (2.5 ml) se añadió cuidadosamente a NaH (60 %, 128 mg, 3.20 mmol) a -78 °C en nitrógeno. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se añadió clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanocarboxamidina (500 mg, 2.93 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a 55 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h seguido de la adición en porciones del ácido (Z)-2,3-dibromo-4-oxo-but-2-enoico (305 mg, 1.18 mmol) mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente 55 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 16 h adicionales. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con 1 M de HCl y después se lavó con salmuera y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró en diclorometano/hexanos, se filtró y se secó para proporcionar ácido 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)pirimidina-4-carboxílico (325 mg, 84 %). ESI-MS *m/z* calc. 291.97, encontrada 293.03 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.55 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 1H), 3.10 - 2.83 (m, 4H). Desacoplado: ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -80.54 (d, J = 188.7 Hz), -95.25 (d, J = 90.1 Hz).

Etapa 2: ácido 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-6-(4,4-difluorociclohexil)pirimidina-4-carboxílico

El ácido 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-6-(4,4-difluorociclohexil)pirimidina-4-carboxílico se preparó a partir del ácido 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)pirimidina-4-carboxílico y el ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 43, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 410.03, encontrada 411.13 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 6H). Desacoplado: ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -83.78 (d, J = 193.5 Hz), -93.18 (d, J = 237.5 Hz), -99.43 (d, J = 193.5 Hz), -103.45 (d, J = 237.5 Hz).

Etapa 3: 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidina

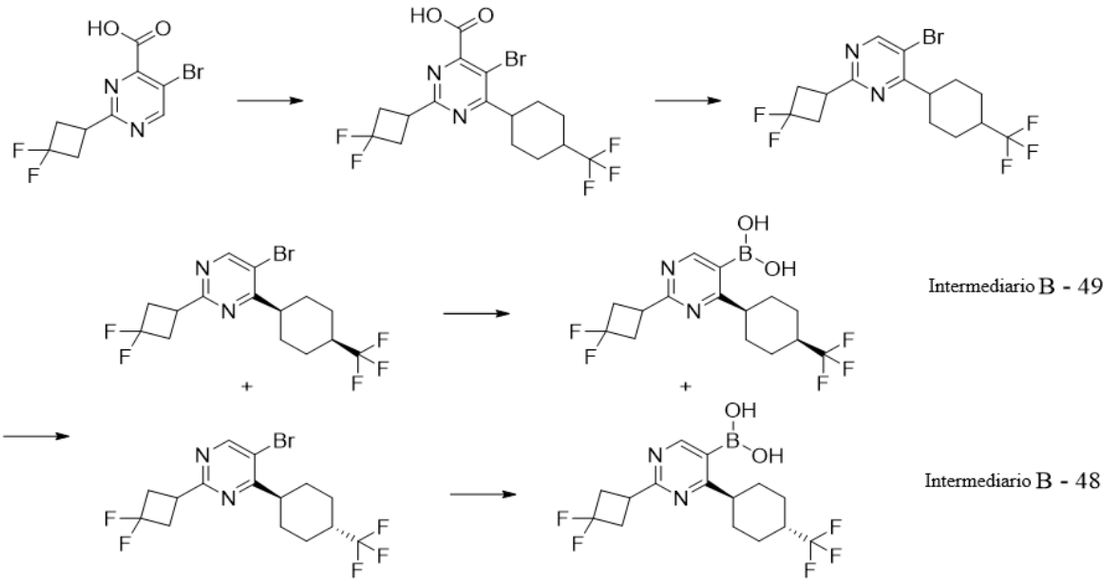
El 5-Bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidina se preparó a partir del ácido 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-6-(4,4-difluorociclohexil)pirimidina-4-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 40, etapa 3 con calentamiento a 60 °C durante 90 min. ESI-MS *m/z* calc. 366.04, encontrada 367.16 $(M+1)^+$. ^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H) se solapa con CHD_2OD, 2.95 (dt, *J* = 15.9, 8.6 Hz, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 1.84 (m, 6H). Desacoplado: ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -83.78 (d, *J* = 193.5 Hz), -93.16 (d, *J* = 237.4 Hz), -99.63, -103.42 (d, *J* = 237.4 Hz).

Etapa 4: ácido [2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidin-5-il]borónico

El ácido [2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidin-5-il]borónico se preparó a partir de 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de $Pd(dppf)Cl_2$ como catalizador y dioxano/agua (5:1) como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 332.10, encontrada 333.3 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 48



Etapa 1: ácido 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-6-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidina-4-carboxílico

El ácido 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-6-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidina-4-carboxílico se preparó a partir del ácido 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)pirimidina-4-carboxílico (Intermediario B - 47 etapa 1) y el ácido 4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 43, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 442.0, encontrada 443.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidina (isómeros *cis* y *trans*)

5-Bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidina (isómeros *cis* y *trans*) se preparó a partir del ácido 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-6-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidina-4-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B - 40, etapa 3 calentado a 60 °C durante 90 min. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/hexanos durante 15 min) proporcionó el principal producto isómero *trans* como un aceite transparente: 5-bromo-2-(3,3-

difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidina (isómero *trans*) (120 mg, 45 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 3.17 (tt, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 4H), 2.34 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.74 (app qd, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 2H), 1.51 (app qd, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 2H). Desacoplado: ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -75.38, -83.72 (d, *J* = 193.5 Hz), -99.54 (d, *J* = 193.5 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 398.04, encontrada 399.25 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 3.25 min.

El producto isómero *cis* menor también se aisló como un aceite transparente: 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidina (isómero *cis*) (36 mg, 13 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.45 (app p, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 4H), 2.42 - 2.22 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 4H), 1.88 - 1.74 (m, 4H). Desacoplado: ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -72.70, -83.70 (d, *J* = 193.1 Hz), -99.43 (d, *J* = 193.0 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 398.04, encontrada 399.25 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 3.14 min. Los tiempos de retención de la fase inversa se determinaron mediante el uso de una columna Acquity UPLC BEH C18 (30 × 2.1 mm, partícula de 1.7 µm) elaborada por Waters y una ejecución de gradiente doble de 1-99 % de fase móvil B durante 4.5 min. Fase móvil A = agua (0.05 % de TFA). Fase móvil B = CH_3CN (0.035 % de TFA). Régimen de flujo = 1.5 ml/min, volumen de inyección = 1.5 µl y temperatura de columna = 60 ºC.

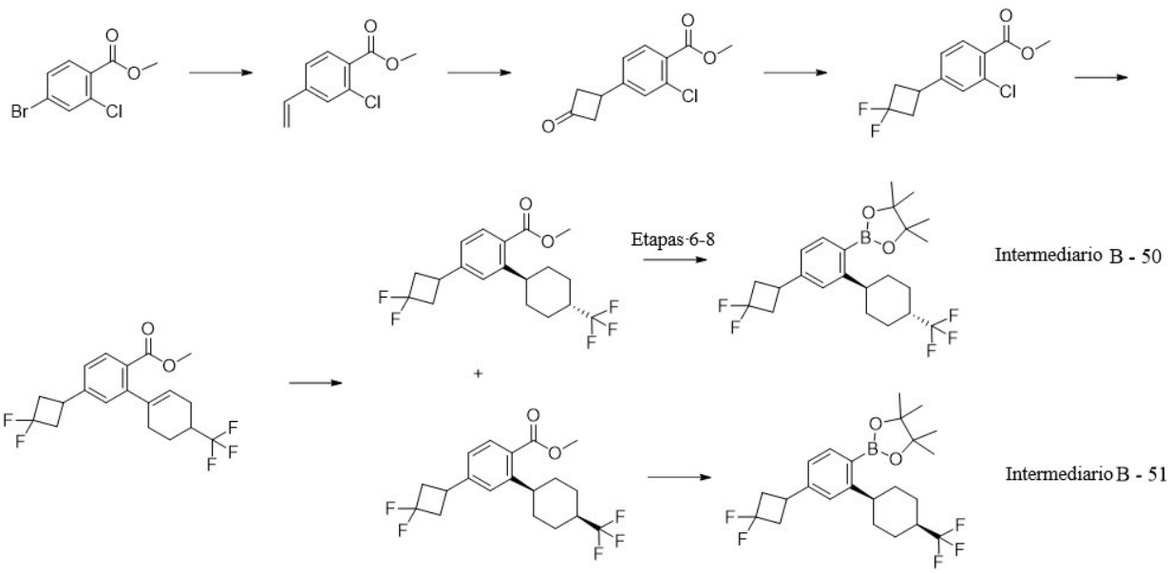
Etapa 2: ácido [2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-5-il]borónico (isómero *trans*)

El ácido [2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-5-il]borónico (isómero *trans*) se preparó a partir de 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidina (isómero *trans*) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de $Pd(dppf)Cl_2$ como catalizador y dioxano/agua (5:1) como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 364.12, encontrada 365.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 49

ácido [2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-5-il]borónico (isómero *cis*) se preparó a partir de 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidina (isómero *cis*, Intermediario B - 48 paso 2) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de dioxano/agua (5:1) como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 364.12, encontrada 365.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 50



Etapa 1: 2-cloro-4-vinil-benzoato de metilo

Una mezcla de 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo (2.0 g, 8.0 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (1.3 g, 9.7 mmol), carbonato de cesio (5.25 g, 16.1 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (6 ml) se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante 15 min y después se añadió $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (197, 0.241 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 19 h. Una vez se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró en Celite® y se enjuagó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se diluyó con agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo/heptanos) para proporcionar 2-cloro-4-vinil-benzoato de metilo (1.14 g, 71 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 196.03, encontrada 197.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

Etapa 2: 2-cloro-4-(3-oxociclobutil)benzoato de metilo

A una solución de *N*,*N*-dimetilacetamida (1.3 g, 1.4 ml, 15 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) en nitrógeno a -15 °C se añadió una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (4.2 g, 2.5 ml, 15 mmol) en 1,2-dicloroetano (9 ml) gota a gota. La mezcla se agitó después a -15 °C durante 10 min. Se cargó después un vial separado con 2-cloro-4-vinil-benzoato de metilo (940 mg, 4.781 mmol) y 1,2-dicloroetano (9 ml) seguido de una solución de 2,4,6-trimetilpiridina (917 mg, 1.0 ml, 7.6 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se añadió gota a gota en agitación a -15 °C. La mezcla resultante se añadió gota a gota a la primera solución y después la mezcla combinada se calentó a 80 °C durante 65 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó cuidadosamente mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 1.82 g de un aceite marrón. El producto crudo se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo/heptanos) para proporcionar 2-cloro-4-(3-oxociclobutil)benzoato de metilo (271 mg, 22 %) como un aceite amarillo (93 % de pureza). ESI-MS *m/z* calc. 238.04, encontrada 239.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.25 (br d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 2H).

Etapa 3: 2-cloro-4-(3,3-difluorociclobutil)benzoato de metilo

A una solución de 2-cloro-4-(3-oxociclobutil)benzoato de metilo (270 mg, 1.13 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió Deoxo-Fluor® (2 ml de 50 % p/v en THF, 4.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h, después se vertió en la mezcla de agitación de bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y diclorometano (20 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo/heptano) para proporcionar 2-cloro-4-(3,3-difluorociclobutil)benzoato de metilo (235 mg, 78 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 260.04, encontrada 261.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41 (quin, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -81.94 - -82.83 (m, 1F), -98.38 - -99.29 (m, 1F).

Etapa 4: 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]benzoato de metilo

El 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]benzoato de metilo se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,3-difluorociclobutil)benzoato de metilo y 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]-1,3,2-dioxaborolano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1 mediante el uso de fosfato de potasio como base y catalizador XPhos Pd G2. ESI-MS *m/z* calc. 374.13, encontrada 375.1 $(M+1)^+$.

Etapa 5: 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoato de metilo (isómero *trans*) y 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoato de metilo (isómero *cis*)

El 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoato de metilo (isómeros *cis* y *trans*) se preparó a partir de 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]benzoato de metilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 3. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-8 % de acetato de etilo/heptanos) proporcionó el producto en una relación 78/22 de diastereoisómeros: 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoato de metilo (isómero *trans*) (225 mg, 20 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.50 - 3.35 (m, 2H), 3.03 (tdd, *J* = 14.0, 9.0, 5.1 Hz, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 4H), 1.62 - 1.43 (m, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -73.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 3F), -81.72 - -82.65

(m, 1F), -98.51 - -99.35 (m, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 376.15, encontrada 377.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.43 min. y 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoato de metilo (*isómero cis*) (744 mg, 72 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.04 (tdd, J = 14.0, 9.0, 5.1 Hz, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.68 (br d, *J* = 12.3 Hz, 3F), -81.94 - -82.62 (m, 1F), -98.59 - -99.32 (m, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 376.15, encontrada 377.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.41 min. Los tiempos de retención de fase inversa se determinaron mediante el uso de un C18 polar de Kinetex (50 × 3.0 mm, partícula de 2.6 µm), 5-95 % de CH_3CN/0.1 % de ácido fórmico acuoso) durante 3 min. Velocidad de flujo = 1.2 ml/min.

Etapa 6: ácido 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoico (isómero trans)

El ácido 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoico (isómero *trans*) se preparó a partir de 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoato de metilo (isómero *trans*) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 11, etapa 4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (br s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 3.05 (tdd, *J* = 14.0, 9.0, 5.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 5H), 1.63 - 1.44 (m, 4H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -73.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 3F), -81.89 - -82.59 (m, 1F), -98.49 - -99.28 (m, 1F).

Etapa 7: 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benceno (isómero *trans*)

El 1-Bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benceno (isómero *trans*) se preparó a partir del ácido 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoico (isómero *trans*) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 3.42 - 3.23 (m, 1H), 3.10 - 2.91 (m, 3H), 2.76 - 2.49 (m, 2H), 2.17 - 2.04 (m, 4H), 1.61 - 1.36 (m, 5H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -73.74, -82.16 (d, *J* = 194.1 Hz), -99.12 (d, *J* = 194.2 Hz).

Etapa 8: 2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (isómero *trans*)

2-[4-(3,3-Difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (isómero *trans*) se preparó a partir de 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benceno (isómero *trans*) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso del catalizador $Pd(dppf)Cl_2$ y dioxano como solvente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 5H), 1.34 (s, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -73.70, -81.97 (d, *J* = 193.5 Hz), -99.39 (d, *J* = 192.8 Hz).

Intermediario B - 51

Etapa 1: ácido 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoico (isómero *cis*)

El ácido 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoico (isómero *cis*) se preparó a partir de 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoato de metilo (isómero *cis*, del Intermediario B - 50, etapa 5) mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B - 11, etapa 4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.53 - 10.26 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.06 (tdd, *J* = 14.0, 9.0, 5.3 Hz, 2H), 2.79 - 2.62 (m, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.67 (br d, *J* = 12.3 Hz, 3F), -81.97 - -82.67 (m, 1F), -98.45 - -99.21 (m, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 362.13, encontrada 363.0 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 3.42 min.

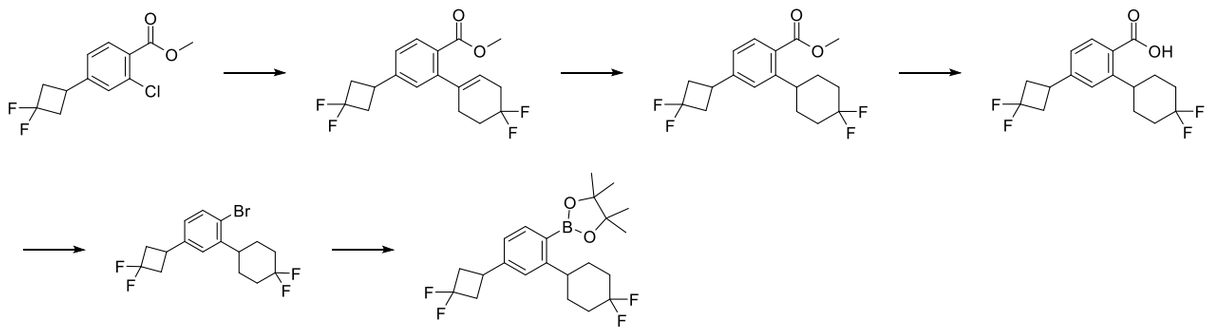
Etapa 2: 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benceno (isómero *cis*)

1-Bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benceno (isómero *cis*) se preparó a partir del ácido 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benzoico (isómero cis) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 5.

Etapa 3: 2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (isómero *cis*) se preparó a partir de 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]benceno (isómero *cis*) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 50, etapa 8.

Intermediario B - 52



Etapa 1: 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)benzoato de metilo

El 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)benzoato de metilo se preparó a partir de 2-cloro-4-(3,3-difluorociclobutil)benzoato y éster de ácido 4,4-difluoro-1-ciclohexeno-1-borónico de pinacol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el B - 34, etapa 1 mediante el uso de $Pd(PPh_3)_4$ como el catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 342.12, encontrada 343.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.38 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.78 - 2.61 (m, 4H), 2.52 (br t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.21 (tt, *J* = 13.7, 6.7 Hz, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -81.62 - -82.46 (m, 1F), -95.90 - -96.41 (m, 2F), -98.74 - -99.64 (m, 1F).

Etapa 2: 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)benzoato de metilo

El 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)benzoato de metilo se preparó a partir de 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)benzoato de metilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.57 (br t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 1.95 (br d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 1.90 - 1.71 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -81.72 - -82.70 (m, 1F), -91.39 (br d, *J* = 235.7 Hz, 1F), -98.52 - -99.50 (m, 1F), -102.14 (dtt, *J* = 235.7, 34.7, 10.9 Hz, 1F).

Etapa 3: ácido 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)benzoico

El ácido 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)benzoico se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 4 con agitación a temperatura ambiente durante 19 h. ESI-MS *m/z* calc. 330.12, encontrada 311.0 $(M-19)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.76 (br s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.06 (tdd, *J* = 14.0, 9.0, 5.1 Hz, 2H), 2.79 - 2.62 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 1.97 (br d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.92 - 1.75 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -81.84 - -82.66 (m, 1F), -91.42 (br d, *J* = 234.3 Hz, 1F), -98.43 - -99.36 (m, 1F), -101.51 - -102.66 (m, 1F).

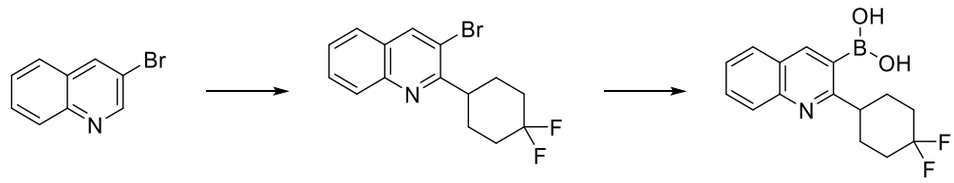
Etapa 4: 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)benceno

1-Bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)benceno se preparó a partir del ácido 4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)benzoico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 5. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 1H), 3.12 - 2.91 (m, 3H), 2.79 - 2.60 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H).

Etapa 5: 2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

2-[4-(3,3-Difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)benceno y mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de dioxano como solvente y $Pd(dppf)Cl_2$ como el catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 412.22, encontrada 413.6 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 2H), 3.06 - 2.87 (m, 2H), 2.75 - 2.54 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.35 (s, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -83.62 (dd, *J* = 193.8, 2.7 Hz), -92.38 (dd, *J* = 236.8, 2.7 Hz), -100.54 (d, *J* = 193.6 Hz), -103.49 (dd, *J* = 237.2, 2.7 Hz).

Intermediario B - 53



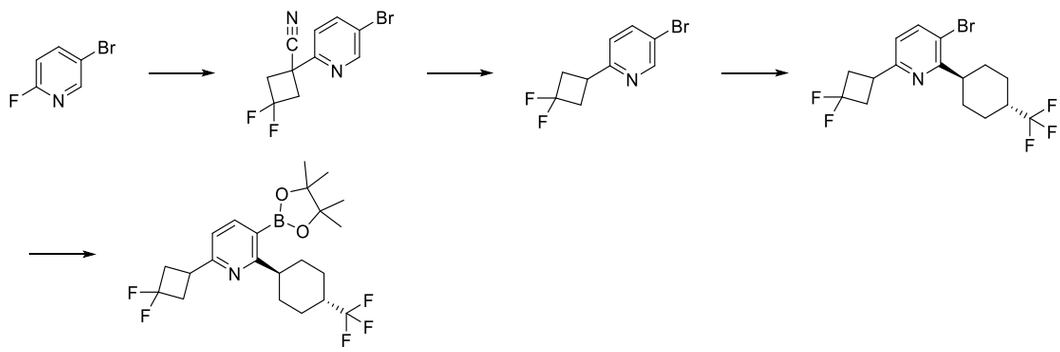
Etapa 1: 3-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)quinolina

3-Bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)quinolina se preparó a partir de 3-bromoquinolina y ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 43, etapa 1. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/hexanos durante 50 min) para eliminar la 3-bromo-4-(4,4-difluorociclohexil)quinolina isomérica, seguido de purificación mediante HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl durante 20 min). ESI-MS *m/z* calc. 325.03, encontrada 326.1 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.83 min. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (br s, 1H), 8.06 - 7.94 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 1.86 (m, 6H).

Etapa 2: ácido [2-(4,4-difluorociclohexil)-3-quinolil]borónico

El ácido [2-(4,4-difluorociclohexil)-3-quinolil]borónico se preparó a partir de 3-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)quinolina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de dioxano como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 291.12, encontrada 292.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 54



Etapa 1: 1-(5-bromo-2-piridil)-3,3-difluoro-ciclobutanocarbonitrilo

El 1-(5-Bromo-2-piridil)-3,3-difluoro-ciclobutanocarbonitrilo se preparó a partir de 5-bromo-2-fluoro-piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 40, etapa 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 271.98, encontrada 273.1 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)piridina

5-Bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)piridina se preparó a partir de 1-(5-bromo-2-piridil)-3,3-difluoro-ciclobutanocarbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 40, etapa 2 y etapa 3. ESI-MS *m/z* calc. 246.98, encontrada 248.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.41 (pd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 4H).

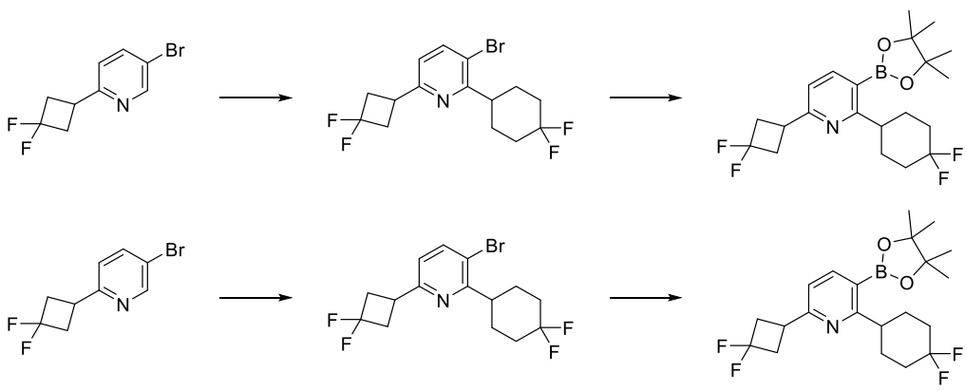
Etapa 3: 3-bromo-6-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina (isómero *trans*)

3-Bromo-6-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina se preparó a partir de 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)piridina y ácido 4-(trifluorometil)ciclohexanocarboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 43, etapa 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 4H), 2.18 (ddt, *J* = 13.0, 8.4, 4.3 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.72 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.51 (qd, *J* = 13.0, 3.6 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 397.05, encontrada 398.0 $(M+1)^+$.

Etapa 4: 6-(3,3-difluorociclobutil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina (isómero *trans*)

6-(3,3-Difluorociclobutil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 445.22, encontrada 446.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 55



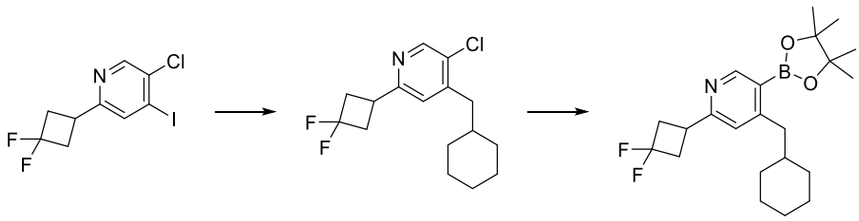
Etapa 1: 3-bromo-6-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina

El 3-Bromo-6-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina se preparó a partir de 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutil)piridina (Intermediario 54, etapa 2) y ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 43, etapa 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.37 (pd, *J* = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 3.03 - 2.77 (m, 4H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.10 - 1.78 (m, 6H).

Etapa 2: 6-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

6-(3,3-Difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 y $Pd(dppf)Cl_2$ como el catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 413.22, encontrada 414.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 56



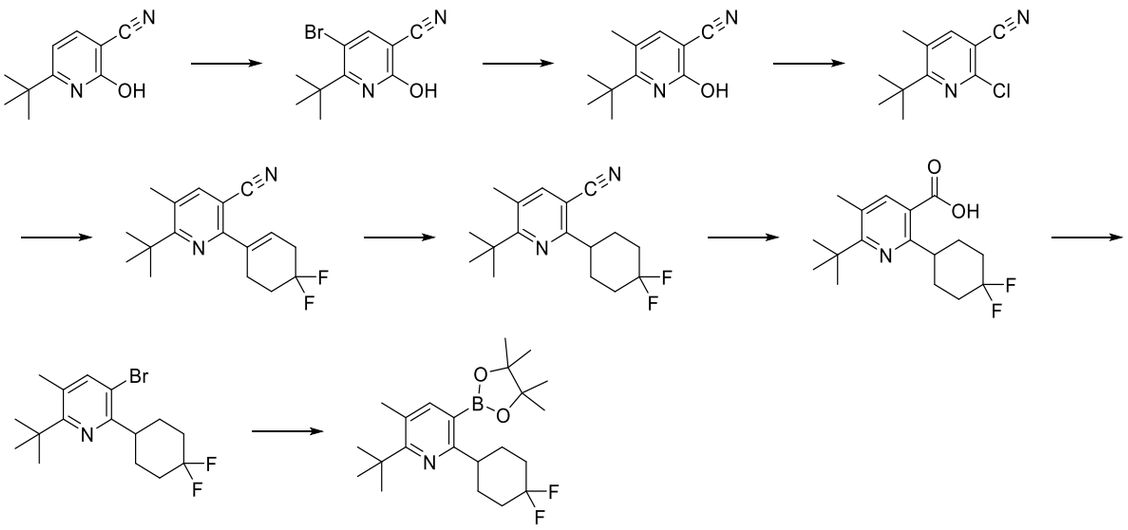
Etapa 1: 5-cloro-4-(ciclohexilmetil)-2-(3,3-difluorociclobutil)piridina

A un vial de microondas cargado con 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-yodo-piridina (Intermediario B - 40 Etapa 3, 100 mg, 0.304 mmol), $Pd(^tBu_3P)_2$ (48 mg, 0.094 mmol) y THF (700 µl) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió lentamente bromo(ciclohexilmetil)zinc en THF (620 µl de 0.5 M, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 45 min después se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, 10-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para proporcionar 5-cloro-4-(ciclohexilmetil)-2-(3,3-difluorociclobutil)piridina (20 mg, 22 %). ESI-MS *m/z* calc. 299.13, encontrada 300.2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.46 - 3.32 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 4H), 2.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 6H), 1.23 - 1.15 (m, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -81.76 (d, *J* = 192.8 Hz), -99.46 (d, *J* = 192.7 Hz).

Etapa 2: 4-(ciclohexilmetil)-2-(3,3-difluorociclobutil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

4-(Ciclohexilmetil)-2-(3,3-difluorociclobutil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4. mediante el uso de dioxano como solvente y SPhos Pd G3 como catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 391.25, encontrada 392.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 57



Etapa 1: 5-bromo-6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo

5-Bromo-6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo se preparó a partir de 6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el

Intermediario B - 24, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 254.01, encontrada 255.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 2: 6-*terc*-butil-2-hidroxi-5-metil-piridina-3-carbonitrilo

Una mezcla de 5-bromo-6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (1.0 g, 3.9 mmol), carbonato de potasio (1.65 g, 11.9 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (700 mg, 0.857 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2.25 g, 2.5 ml, 17,9 mmol) en nitrógeno desgasificado 1,4-dioxano (15 ml) se agitó a 120 °C durante 8 h en un vial sellado. La mezcla se diluyó, enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se filtró a través de Celite®, se enjuagó con acetato de etilo (50 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (40 g, acetato de etilo/DCM 5-90 %) para proporcionar 6-*terc*-butil-2-hidroxi-5-metil-piridina-3-carbonitrilo (642 mg, 82 %). ESI-MS *m/z* calc. 190.11, encontrada 191.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.34 (br.s, 1H), 7.63 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 3: 6-*terc*-butil-2-cloro-5-metil-piridina-3-carbonitrilo

6-*terc*-Butil-2-cloro-5-metil-piridina-3-carbonitrilo se preparó a partir de 6-*terc*-butil-2-hidroxi-5-metil-piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 6, etapa 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 208.08, encontrada 209.0 $(M+1)^+$.

Etapa 4: 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-5-metil-piridina-3-carbonitrilo

6-*terc*-Butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-5-metil-piridina-3-carbonitrilo se preparó a partir de 6-*terc*-butil-2-cloro-5-metil-piridina-3-carbonitrilo y 2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1 y mediante el uso de carbonato de cesio como la base. ESI-MS *m/z* calc. 290.16, encontrada 291.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 6.50 (br. s, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl3) δ -96.15 - -96-51 (m, 2F).

Etapa 5: 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-metil-piridina-3-carbonitrilo

6-*terc*-Butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-metil-piridina-3-carbonitrilo se preparó a partir de 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-5-metil-piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 292.18, encontrada 293.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.42 min. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (s, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.73 (m, 6H), 1.34 (s, 9H).

Etapa 6: ácido 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-metil-piridina-3-carboxílico

El ácido 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-metil-piridina-3-carboxílico se preparó a partir de 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-metil-piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 32, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 311.17, encontrada 312.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 2.53 (s,

3H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 4H), 1.45 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -90.18 - -91.47 (m, 1F), -100.95 - -102.37 (m, 1F).

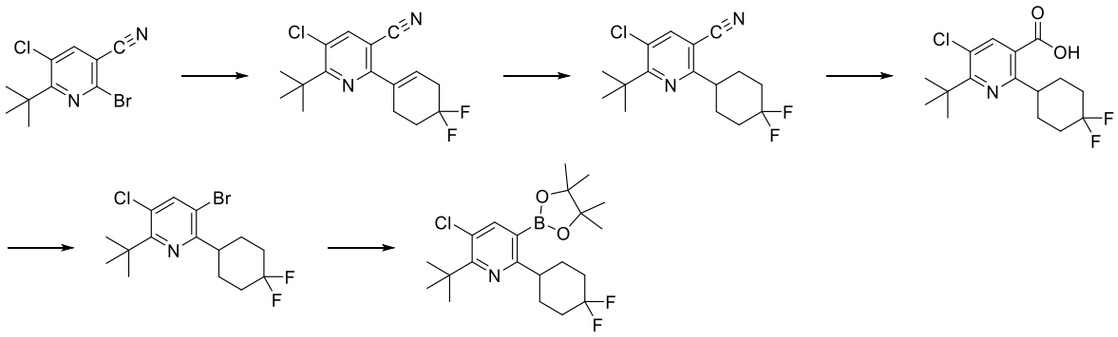
Etapa 7: 5-bromo-2-*terc*-butil-6-(4,4-difluorociclohexil)-3-metil-piridina

5-Bromo-2-*terc*-butil-6-(4,4-difluorociclohexil)-3-metil-piridina se preparó a partir del ácido 6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-metil-piridina-3-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 5. ESI-MS *m/z* calc. 345.09, encontrada 346.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.78 (m, 6H), 1.41 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.35 (d, J = 234.3 Hz, 1F), -101.48 (d, J = 235.7 Hz, 1F).

Etapa 8: 2-*terc*-butil-6-(4,4-difluorociclohexil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

2-*terc*-Butil-6-(4,4-difluorociclohexil)-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se preparó a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-6-(4,4-difluorociclohexil)-3-metil-piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4, con 1,4-dioxano como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 393.27, encontrada 394.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.78 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.37 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -90.87 (d, J = 234.3 Hz, 1F), -100.99 (d, J = 233.0 Hz, 1F).

Intermediario B - 58



Etapa 1: 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)piridina-3-carbonitrilo

6-*terc*-Butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)piridina-3-carbonitrilo se preparó a partir de 2-bromo-6-*terc*-butil-5-cloro-piridina-3-carbonitrilo (Intermediario B - 32, etapa 2) y 2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1 y mediante el uso de carbonato de cesio como la base. ESI-MS *m/z* calc. 310.11, encontrada 311.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -96.45 (s, 2F).

Etapa 2: 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carbonitrilo

6-*terc*-Butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carbonitrilo se preparó a partir de 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 310.11,

encontrada 311.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 4H), 2.21 (tt, *J* = 13.8, 6.7 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -96.45 (s, 2F).

Etapa 3: ácido 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carboxílico

El ácido 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carboxílico se preparó a partir de 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 32, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 331.12, encontrada 332.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.53 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

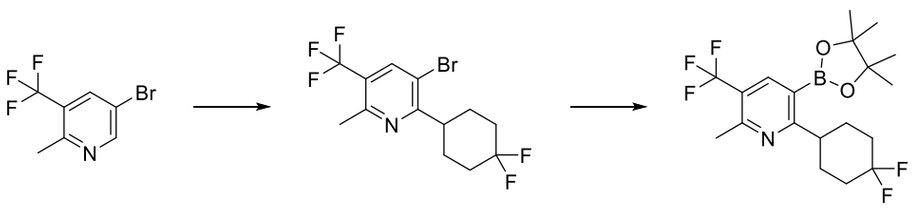
Etapa 4: 5-bromo-2-*terc*-butil-3-cloro-6-(4,4-difluorociclohexil)piridina

5-Bromo-2-*terc*-butil-3-cloro-6-(4,4-difluorociclohexil)piridina se preparó a partir del ácido 6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)piridina-3-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 5. ESI-MS *m/z* calc. 365.04, encontrada 366.2 $(M+1)^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.02 - 1.80 (m, 6H), 1.46 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl3) δ -91.56 (d, *J* = 235.7 Hz, 1F), -101.66 (d, *J* = 234.3 Hz, 1F).

Etapa 5: 2-*terc*-butil-3-cloro-6-(4,4-difluorociclohexil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

2-*terc*-Butil-3-cloro-6-(4,4-difluorociclohexil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de dioxano como el solvente. ESI-MS *m/z* calc. 413.21, encontrada 414.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.03 - 1.78 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.10 (d, *J* = 234.3 Hz, 1F), -101.20 (d, *J* = 235.7 Hz, 1F).

Intermediario B - 59



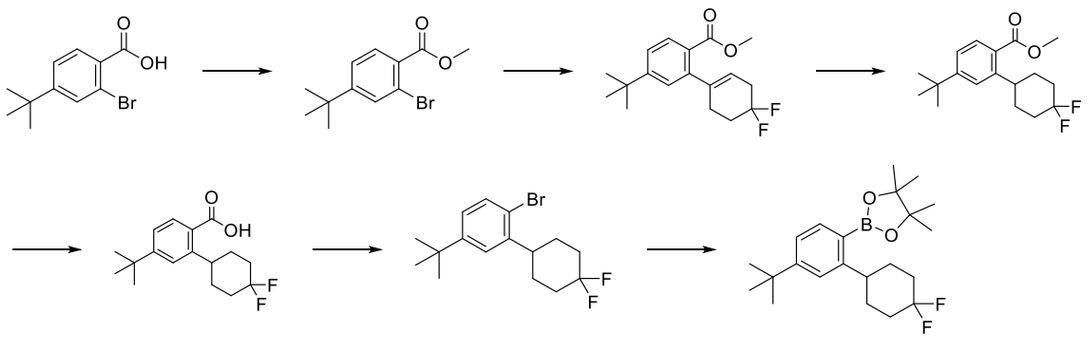
Etapa 1: 3-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)-6-metil-5-(trifluorometil)piridina

3-Bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)-6-metil-5-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 5-bromo-2-metil-3-(trifluorometil)piridina y 4,4-difluorociclohexanocarboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 43, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 357.02, encontrada 357.93 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.62 (q, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.07-1.79 (m, 6H).

Etapa 2: 2-(4,4-difluorociclohexil)-6-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina

2-(4,4-Difluorociclohexil)-6-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 3-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)-6-metil-5-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de dioxano como solvente y $Pd(ddpf)_2Cl_2$ como catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 405.19, encontrada 406.15 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 3H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 4H), 1.38 (s, 12H).

Intermediario B - 60



Etapa 1: 2-bromo-4-*terc*-butil-benzoato de metilo

A una solución de ácido 2-bromo-4-*terc*-butil-benzoico (0.95 g, 3.7 mmol) en DMF (8.5 ml) se añadió carbonato de cesio (1.8 g, 5.5 mmol) seguido de yodometano (500 µl, 8.03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h después se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-bromo-4-*terc*-butil-benzoato de metilo (935 mg, 93 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Etapa 2: 4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)benzoato de metilo

El 4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)benzoato de metilo se preparó a partir de 2-bromo-4-*terc*-butil-benzoato y 2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano de metilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1 mediante el uso de $Pd(PPh_3)_4$ como el catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 308.16, encontrada 309.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.42 - 5.29 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.77 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.30 - 2.12 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

Etapa 3: 4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)benzoato de metilo

El 4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)benzoato de metilo se preparó a partir del intermediario anterior 4-terc-butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)benzoato de metilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 3. ESI-MS *m/z* calc. 310.17, encontrada 311.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 2H), 2.01 -

1.89 (m, 3H), 1.88 - 1.69 (m, 3H), 1.32 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-d) δ -91.19 (d, *J* = 235.0 Hz), -102.04 (d, *J* = 235.1 Hz).

Etapa 4: ácido 4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)benzoico

El ácido 4-*terc*-Butil-2-(4,4-difluorociclohexil)benzoico se preparó a partir de 4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)benzoato de metilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 13, etapa 4 con agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. ESI-MS *m/z* calc. 296.16, encontrada 295.2 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.34 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -91.20 (d, *J* = 235.2 Hz), -101.98 (d, *J* = 235.2 Hz).

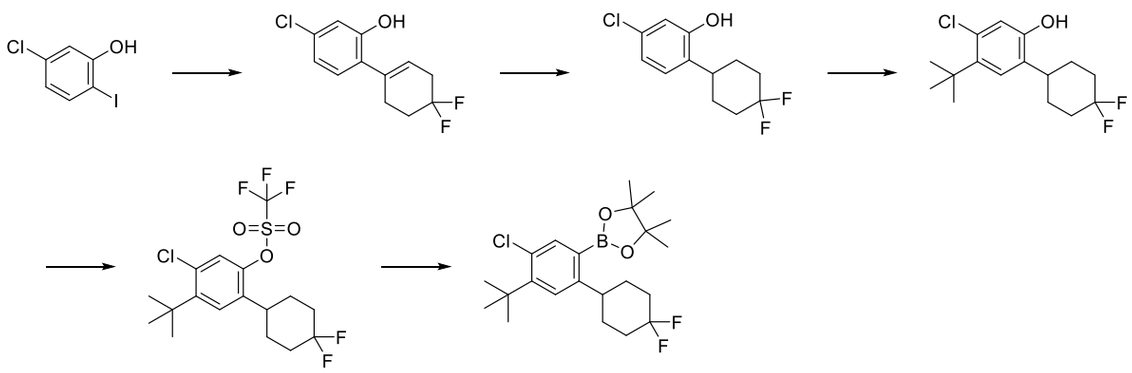
Etapa 5: 1-bromo-4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)benceno

El 1-Bromo-4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)benceno se preparó a partir del ácido 4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)benzoico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 5. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.68 (m, 3H), 1.30 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -91.37 (d, *J* = 235.9 Hz), -102.08 (d, *J* = 235.9 Hz).

Etapa 6: 2-[4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

2-[4-*terc*-Butil-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de 1-bromo-4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 378.25, encontrada 379.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.71 (m, 3H), 1.33 (s, 12H), 1.31 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -90.87 (d, *J* = 234.7 Hz), -101.73 (d, *J* = 234.8 Hz).

Intermediario B - 61



Etapa 1: 5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)fenol

5-Cloro-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)fenol se preparó a partir de 5-cloro-2-yodo-fenol y 2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1, mediante el uso de

carbonato de sodio como base y $Pd(PPh_3)_4$. ESI-MS *m/z* calc. 244.05, encontrada 243.1 $(M-1)^-$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.86 (m, 2H), 5.72 (br. s, 1H), 5.38 (s, 1H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.52-2.29 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -97.01 (s, 2F).

Etapa 2: 5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenol

5-Cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenol se preparó a partir de 5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 3. ESI-MS *m/z* calc. 246.06, encontrada 245.0 $(M-1)^-$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.99 - 1.69 (m, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.28 (d, *J* = 235.7 Hz, 1F), -102.31 (d, *J* = 234.3 Hz, 1F).

Etapa 3: 4-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenol

5-Cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenol (245 mg, 0.854 mmol) se añadió a una solución de heptano (2.5 ml) y 2-metilpropan-2-ol (0.35 ml, 3.66 mmol). La mezcla se enfrió a ~10 °C y se añadió ácido sulfúrico (184 mg, 0.1 ml, 1.88 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió 2-metil-2-propanol adicional (0.35 ml, 3.66 mmol) y ácido sulfúrico (184 mg, 0.1 ml, 1.88 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se inactivó con la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta el pH 8. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptanos 0-15 %), seguido de la cromatografía en fase inversa (CH3CN 5-90 %/ácido fórmico 0.1 % ac.) proporcionó 4-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenol (112 mg, 43 %). ESI-MS *m/z* calc. 302.12, encontrada 301.1 $(M-1)^-$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.66 (br. s, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 1.99 - 1.73 (m, 6H), 1.45 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.21 (d, *J* = 235.7 Hz, 1F), -102.24 (d, *J* = 235.7 Hz, 1F).

Etapa 4: [4-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil] trifluorometanosulfonato

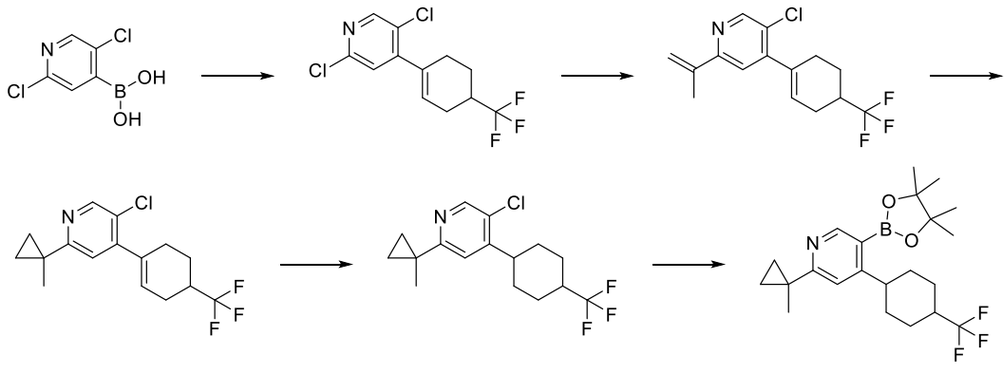
[4-*terc*-Butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil] trifluorometanosulfonato se preparó a partir de 4-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 16, etapa 3 y piridina como la base. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.00 - 1.71 (m, 6H), 1.49 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -73.70 (s, 3F), -91.85 (d, *J* = 237.1 Hz, 1F), -102.44 (d, *J* = 237.1 Hz, 1F).

Etapa 5: 2-[4-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El 2-[4-*terc*-Butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se preparó a partir de [4-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil] trifluorometanosulfonato

mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de dioxano como solvente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.36 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 1.98 - 1.69 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.34 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -91.12 (d, *J* = 234.3 Hz, 1F), -101.84 (d, *J* = 234.3 Hz, 1F).

Intermediario B - 62



Etapa 1: 2,5-dicloro-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina

2,5-Dicloro-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina se preparó a partir de ácido (2,5-dicloro-4-piridil)borónico y [4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il] trifluorometanosulfonato mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 295.01, encontrada 295.9 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.86 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 2.60-2.29 (m, 5H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -73.7 (s, 3F).

Etapa 2: 5-cloro-2-isopropenil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina

5-Cloro-2-isopropenil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina se preparó a partir de 2,5-dicloro-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1, mediante el uso de fosfato de potasio como la base. ESI-MS *m/z* calc. 301.09, encontrada 302.05 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.87 (d, 1H, *J* = 0.6 Hz), 5.82 (s, 1H), 5.34 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 2.57-2.28 (m, 5H), 2.24-2.21 (m, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H).

Etapa 3: 5-cloro-2-(1-metilciclopropil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina

terc-Butóxido de potasio (3.3 g, 29.4 mmol) se añadió al yoduro de trimetilsulfoxonio (6.5 g, 29.5 mmol) en DMSO (22 ml) con THF (16.5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y después se agitó con 5-cloro-2-isopropenil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina (3.0 g, 9.8 mmol) en THF (22 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después a 60 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 500 ml), salmuera (500 ml), se filtró a través de un tapón de sílice y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (C8, CH_3CN 50-95 %/amoniaco acuoso 0.1 %) proporcionó 5-cloro-2-(1-metilciclopropil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina (360 mg,

11 %).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.55-2.29 (m, 5H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.26-1.23 (m, 2H), 0.84 (dd, 2H, *J* = 6.3, 3.9 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 315.10, encontrada 316.08 $(M+1)^+$.

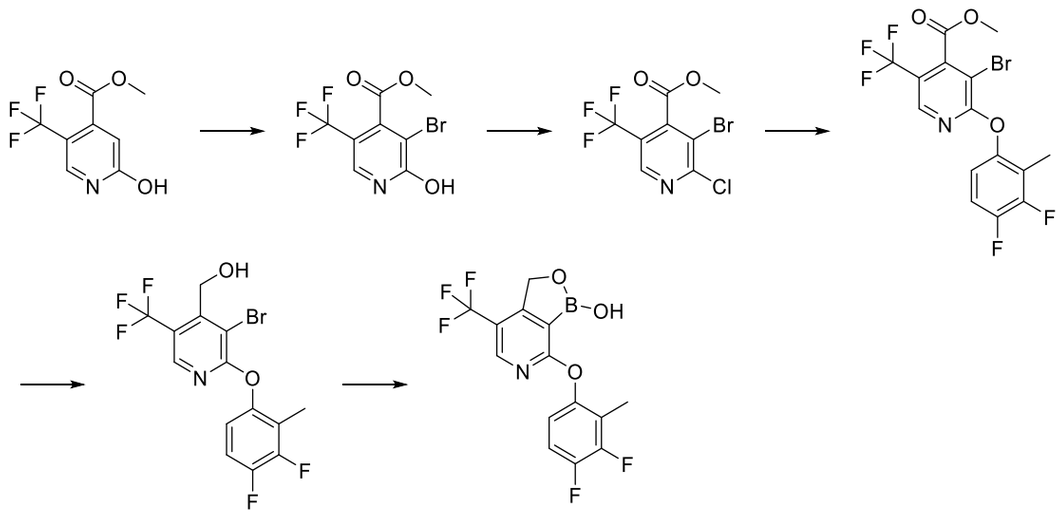
Etapa 4: 5-cloro-2-(1-metilciclopropil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina (mezcla *cis/trans*)

5-Cloro-2-(1-metilciclopropil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina (mezcla *cis/trans*) se preparó a partir de 5-cloro-2-(1-metilciclopropil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexen-1-il]piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 317.12, encontrada 318.02 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39-8.36 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, *J* = 17.6 Hz), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.51-2.32 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.25-1.21 (m, 2H), 0.85-0.82 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67.23 (s, 3F).

Etapa 5: 2-(1-metilciclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina (mezcla *cis/trans*)

2-(1-Metilciclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina (mezcla *cis/trans*) se preparó a partir de 5-cloro-2-(1-metilciclopropil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina (mezcla *cis/trans*) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 2, etapa 4 mediante el uso de fosfato de potasio como base y SPhos Pd G3 como catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 409.24, encontrada 410.23 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (d, 1H, *J* = 12.8 Hz), 7.15 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 4H), 1.49 (m, 5H), 1.39-1.27 (m, 12H), 1.27 (dd, 2H, *J* = 5.7, 3.7 Hz), 1.25-1.19 (m, 1H), 0.87-0.76 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -67.24 -- 67.31 (s, 3F).

Intermediario B - 63



Etapa 1: 3-bromo-2-hidroxi-5-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo

A una suspensión de agitación de 2-hidroxi-5-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo (250 mg, 1.13 mmol) en ácido acético (4 ml) se añadió bromo (70 µl, 1.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió bromo adicional (100 µl, 1.94 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió bromo adicional (100 µl, 1.94 mmol)

y la mezcla se agitó durante 72 h. La mezcla se vertió en una solución saturada de tiosulfato sódico pentahidrato (100 ml) y carbonato de hidrógeno sódico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-bromo-2-hidroxi-5-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo (357 mg, 97%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.60 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 3.99 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.4--60.0 (3F). ESI-MS *m/z* calc. 298.94, encontrado 297.84 $(M-1)^-$.

Etapa 2: 3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-2-hidroxi-5-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo (5.5 g, 18 mmol) en $POCl_3$ (74 g, 45 ml, 483 mmol) se calentó a 110 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró y se dividió entre acetato de etilo (750 ml) y carbonato de hidrógeno sódico saturado (500 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo (5.58 g, 94 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 4.01 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 316.91, encontrada 317.75 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo (2.79 g, 8.49 mmol), 3,4-difluoro-2-metil-fenol (1.35 g, 9.37 mmol) y carbonato de cesio (5.59 g, 17.2 mmol) en DMSO (25 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dividió entre agua (500 ml) y de acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano 0-10 %) proporcionó 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)piridin-4-carboxilato de metilo (1.9 g, 46 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.07 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.84 (qd, *J* = 4.4, 2.1 Hz, 1H) 4.03 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 424.97, encontrado 425.98 $(M+1)^+$.

Etapa 4: [3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)-4-piridil]metanol

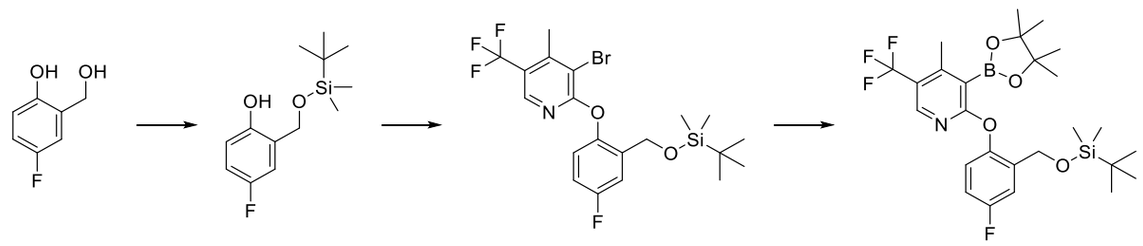
A una solución enfriada por hielo de 3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina-4-carboxilato de metilo (1.9 g, 3.9 mmol) THF (120 ml) se añadió metanol (1.6 g, 2 ml, 49 mmol) seguido de borohidruro de litio (1.03 g, 47.3 mmol). Después de 3 h se añadió metanol adicional (1.6 g, 2 ml, 49 mmol) y borohidruro de litio (1.03 g, 47.3 mmol). Después de 2 horas se añadió metanol adicional (790 mg, 1 ml, 25 mmol) y borohidruro de litio (500 mg, 22.953 mmol) y la mezcla se dejó que llegara a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió en 2 N de ácido clorhídrico acuoso (200 ml) y después se basificó mediante el uso de solución acuosa saturada de bicarbonato de amonio. La fase acuosa se extrajo mediante el uso de acetato de etilo (2 x 500 ml), y las fases orgánicas combinadas lavadas con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase inversa

(C18, acetonitrilo/agua 20-100 % cada uno con ácido fórmico 0.1 %) proporcionó [3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)-4-piridil]metanol (425 mg, 27 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 7.10-6.99 (m, 1H), 6.84 (qd, *J* = 4.4, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 396.97, encontrada 398.04 $(M+1)^+$.

Etapa 5: 7-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-1-hidroxi-4-(trifluorometil)-3*H*-oxaborolo[3,4-c]piridina

A una mezcla de [3-bromo-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)-4-piridil]metanol (44 mg, 0.11 mmol) y trimetilborato (12 mg, 13 µl, 0.12 mmol) en THF anhidro (1 ml) en argón se añadió una solución de *n*BuLi en hexanos (135 µl de 1.6 M en hexano, 0.22 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de solución de cloruro de amonio acuosa saturada (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (20 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-1-hidroxi-4-(trifluorometil)-3*H*-oxaborolo[3,4-c]piridina (35 mg, 33 %). ESI-MS *m/z* calc. 345.06, encontrada 346.04 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 64



Etapa 1: 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-fluoro-fenol

A una mezcla de agitación de 4-fluoro-2-(hidroximetil)fenol (2.2 g, 15.5 mmol) e imidazol (1.26 g, 18.5 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió lentamente una solución de *terc*-butil-cloro-dimetil-silano (2.56 g, 17.0 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y el sólido resultante se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró y se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptanos 0-40 %) para proporcionar 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-fluoro-fenol (3.2 g, 80 %).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 6.86 (td, *J* = 8.5, 3.2 Hz, 1H), 6.78-6.78 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 256.13, encontrada 255.04 $(M-1)^-$.

Etapa 2: [2-[[3-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]-5-fluoro-fenil]metoxi-*terc*-butil-dimetil-silano

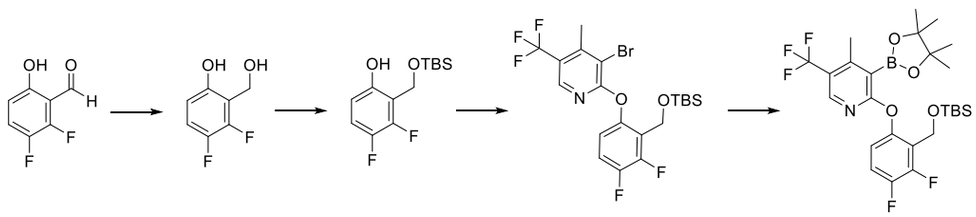
Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridina (3.2 g, 11 mmol) y 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-fluoro-fenol (3.2 g, 12 mmol) en DMSO (40 ml) a ~0 °C se trató con carbonato de cesio (5.41 g, 16.6 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se dividió entre agua (40 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La

purificación mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptano 0.2-5 %) proporcionó [2-[[3-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]-5-fluoro-fenil]metoxi-*terc*-butil-dimetil-silano. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 0.95-0.89 (m, 9H), 0.07 (t, *J* = 3.1 Hz, 6H).

Etapa 3: *terc*-butil-[[5-fluoro-2-[[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]fenil]metoxi]-dimetil-silano

A una solución de [2-[[3-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]-5-fluoro-fenil]metoxi-*terc*-butil-dimetil-silano (200 mg, 0.384 mmol) en tolueno (8 ml) a -78 °C en argón se añadió-BuLi en hexanos (0.5 ml de 2.5 M, 1.25 mmol). La solución amarilla pálida resultante se agitó a -78 °C durante 20 min y después a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (180 mg, 0.2 ml, 0.1 mmol) en tolueno (1 ml). La agitación se continuó durante 30 minutos a esta temperatura y luego la mezcla se colocó en un baño de hielo a 0 °C. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar *terc*-butil-[[5-fluoro-2-[[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]fenil]metoxi]-dimetil-silano (180 mg, 78 %). ESI-MS *m/z* calc. 541.24, encontrada 542.17 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 65



Etapa 1: 3,4-difluoro-2-(hidroximetil)fenol

Una solución de agitación de 2,3-difluoro-6-hidroxi-benzaldehído (1.13 g, 7.15 mmol) en etanol (20 ml) a ~ 0 °C se trató con $NaBH_4$ (135 mg, 3.57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de hielo en argón y se concentró al vacío. El residuo se agitó en una mezcla de solución de 1 N HCl (20 ml) y acetato de etilo (40 ml) durante 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se recristalizó a partir de DCM (5 ml) para proporcionar 3,4-difluoro-2-(hidroximetil)fenol (520 mg, 42 %).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.01 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.62 (dq, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 2.36 (br s, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 160.03, encontrada 158.98 $(M-1)^-$.

Etapa 2: 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3,4-difluoro-fenol

2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oximetil]-3,4-difluoro-fenol se preparó a partir de 3,4-difluoro-2-(hidroximetil)fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario

B - 64, etapa 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 6.98 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.59 (dq, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.19 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 274.12, encontrada 273.03 $(M-1)^-$.

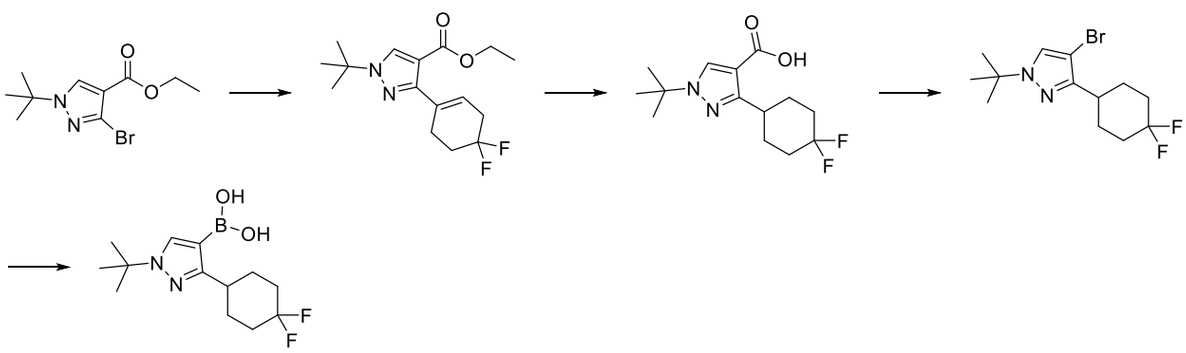
Etapa 3: [6-[[3-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]-2,3-difluoro-fenil]metoxi-*terc*-butil-dimetil-silano

[6-[[3-Bromo-4-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]-2,3-difluoro-fenil]metoxi-*terc*-butil-dimetil-silano se preparó a partir de 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3,4-difluoro-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 64, etapa 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.17 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 0.72 (s, 9H), -0.06 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 511.06, encontrada 510.1 $(M-1)^-$.

Etapa 4: *terc*-butil-[[2,3-difluoro-6-[[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]fenil]metoxi]-dimetil-silano

terc-Butil-[[2,3-difluoro-6-[[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]fenil]metoxi]-dimetil-silano se preparó a partir de [6-[[3-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]-2,3-difluoro-fenil]metoxi-*terc*-butil-dimetil-silano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 64, etapa 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 7.12 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.85 (qd, *J* = 4.4, 2.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.50 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 3H), 1.38 (s, 12H), 0.76 (s, 9H), -0.04 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 559.24, encontrada 560.15 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 66



Etapa 1: 1-*terc*-butil-3-(4,4-difluorociclohexen-1-il)pirazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de 3-bromo-1-*terc*-butil-pirazol-4-carboxilato de etilo (730 mg, 2,65 mmol), 2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (782 mg, 3.20 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (200 mg, 0.173 mmol) en dioxano (7 ml) se añadió carbonato de potasio (3 ml de 2 M, 6 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno y después se calentó (radiación de microondas) a 100 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, 0-50 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 1-

terc-butil-3-(4,4-difluorociclohexen-1-il)pirazol-4-carboxilato de etilo (562 mg, 68 %). ESI-MS *m/z* calc. 312.17, encontrada 313.3 $(M+1)^+$.

Etapa 2: ácido 1-*terc*-butil-3-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-4-carboxílico

1-*terc*-Butil-3-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-4-carboxilato de etilo se preparó a partir de 1-*terc*-butil-3-(4,4-difluorociclohexen-1-il)pirazol-4-carboxilato de etilo mediante el uso de un procedimiento de hidrogenación análogo al encontrado en el Intermediario B - 36, etapa 3. ESI-MS *m/z* calc. 314.18, encontrada 315.3 $(M+1)^+$. El éster se hidrolizó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 11, etapa 4 para proporcionar ácido 1-*terc*-butil-3-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-4-carboxílico. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.50 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 286.15, encontrada 287.4 $(M+1)^+$

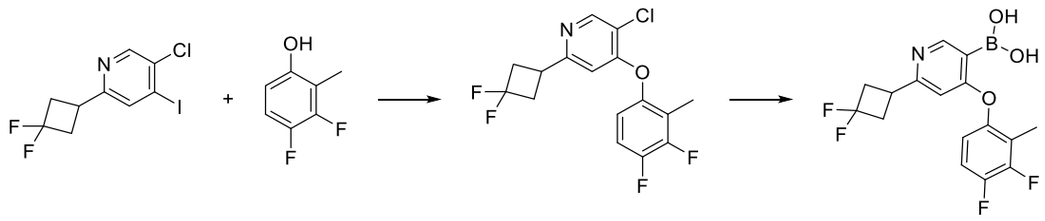
Etapa 3: 4-bromo-1-*terc*-butil-3-(4,4-difluorociclohexil)pirazol

4-Bromo-1-*terc*-butil-3-(4,4-difluorociclohexil)pirazol se preparó a partir del ácido 1-*terc*-butil-3-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-4-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 21, etapa 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (s, 1H), 2.99 - 2.74 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 4H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.54 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -92.85 (d, *J* = 234.0 Hz), -99.84 (d, *J* = 234.2 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 320.07, encontrada 321.1 $(M+1)^+$.

Etapa 4: ácido [1-*terc*-butil-3-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-4-il]borónico

El ácido [1-*terc*-Butil-3-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-4-il]borónico se preparó a partir de 4-bromo-1-*terc*-butil-3-(4,4-difluorociclohexil)pirazol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en B - 3, etapa 3. ESI-MS *m/z* calc. 286.17, encontrada 287.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 67



Etapa 1: 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)piridina

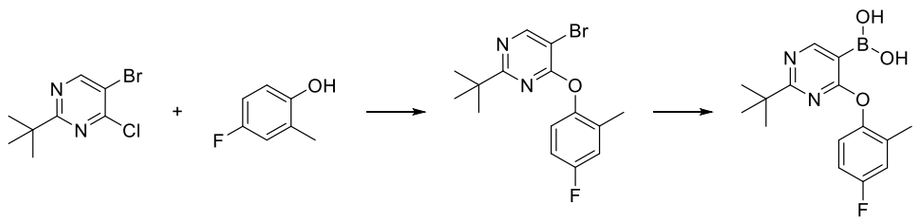
Una mezcla de 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-yodo-piridina (Intermediario B - 40 Etapa 3, 250 mg, 0.76 mmol), 3,4-difluoro-2-metil-fenol (142 mg, 0.985 mmol), 2-(2-metilpropanoil)ciclohexanona (50 µl, 0.30 mmol), carbonato de potasio (500 mg, 3.62 mmol) y CuI (90 mg, 0.47 mmol) en DMSO (1.5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 2 min después se agitó a 80 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice, acetato de etilo/hexanos 0-100 %) proporcionó 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)piridina (51.4 mg, 20 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.22 (app q, *J* = 9.3

Hz, 1H), 7.02 - 6.76 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.91 - 2.71 (m, 5H), 2.16 - 2.05 (m, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 345.05, encontrada 346.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: ácido [6-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-piridil]borónico

Una mezcla de 5-cloro-2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)piridina (24.5 mg, 0.07 mmol), bis(pinacol)diboro (22 mg, 0.087 mmol), 2-etilhexanoato de potasio (30 mg, 0.16 mmol) y X-Phos (2 mg, 0.004 mmol) se suspendió en acetato de isopropilo (500 µl) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 35 °C y después se añadió XPhos Pd G3 (3 mg, 0.0035 mmol) en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 1 h. La temperatura aumentó a 50 °C y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido [6-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-piridil]borónico. ESI-MS *m/z* calc. 355.10, encontrada 356.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 68



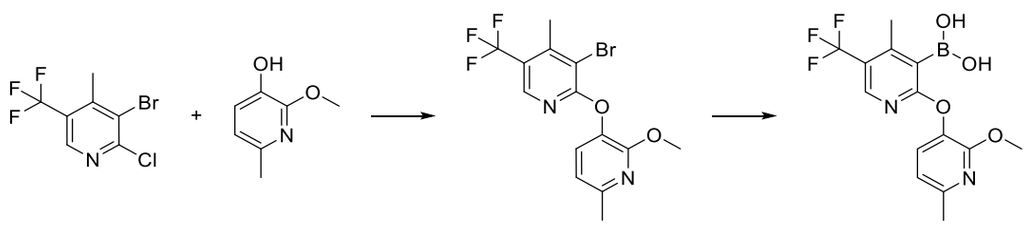
Etapa 1: 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)pirimidina

5-Bromo-2-*terc*-butil-4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)pirimidina se preparó a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-4-cloro-pirimidina y 4-fluoro-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 1, etapa 1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.12 (td, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.13 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 338.04, encontrada 339.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: ácido [2-*terc*-butil-4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)pirimidin-5-il]borónico

El ácido [2-*terc*-Butil-4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)pirimidin-5-il]borónico se preparó a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)pirimidina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 3, etapa 3. El sólido aislado se usó directamente para el acoplamiento de Suzuki al Intermediario A.

Intermediario B - 69



Etapa 1: 3-bromo-2-[(2-metoxi-6-metil-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)piridina

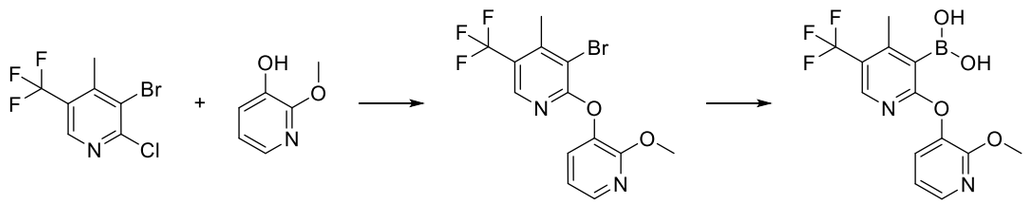
3-Bromo-2-[(2-metoxi-6-metil-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)piridina se preparó a partir de 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridina y 2-metoxi-6-metil-piridin-3-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado para el Intermediario B - 1, Etapa 1. ESI-MS *m/z* calc.

376.00, encontrada 377.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.61 (m, 3H), 2.48 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.51.

Etapa 2: ácido [2-[(2-metoxi-6-metil-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

El ácido [2-[(2-metoxi-6-metil-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico se sintetizó a partir de 3-bromo-2-[(2-metoxi-6-metil-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado para el Intermediario B - 1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 342.09, encontrada 343.1 $(M+1)^+$.

Intermediario B - 70



Etapa 1: 3-bromo-2-[(2-metoxi-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)piridina

3-Bromo-2-[(2-metoxi-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)piridina se sintetizó a partir de 3-bromo-2-cloro-4-metil-5-(trifluorometil)piridina (125 mg, 0.455 mmol) y 2-metoxipiridin-3-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado para el Intermediario B - 1, Etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 361.99, encontrada 363.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.62 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.54.

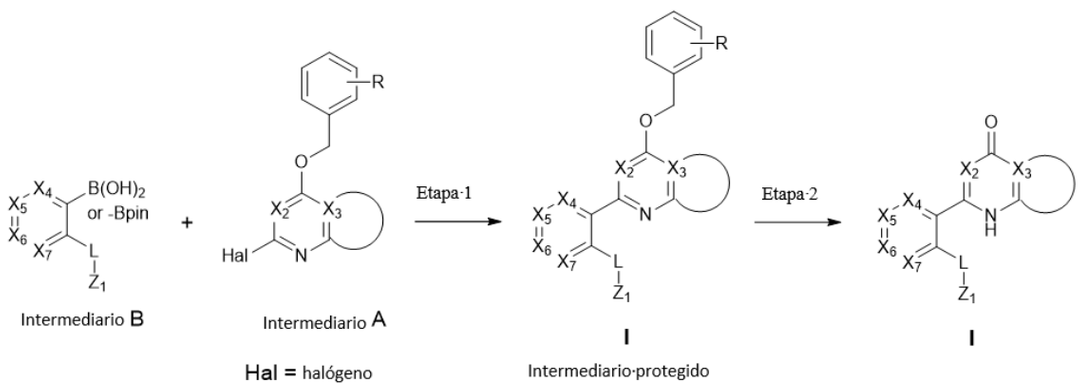
Etapa 2: ácido [2-[(2-metoxi-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico

El ácido [2-[(2-metoxi-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico se sintetizó a partir de 3-bromo-2-[(2-metoxi-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado para el Intermediario B - 1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 328.08, encontrada 329.0 $(M+1)^+$.

<u>Ejemplo 2</u>

Métodos para la síntesis de compuestos de la fórmula (I) mediante el uso de los Intermediarios A e Intermediarios B

Método A

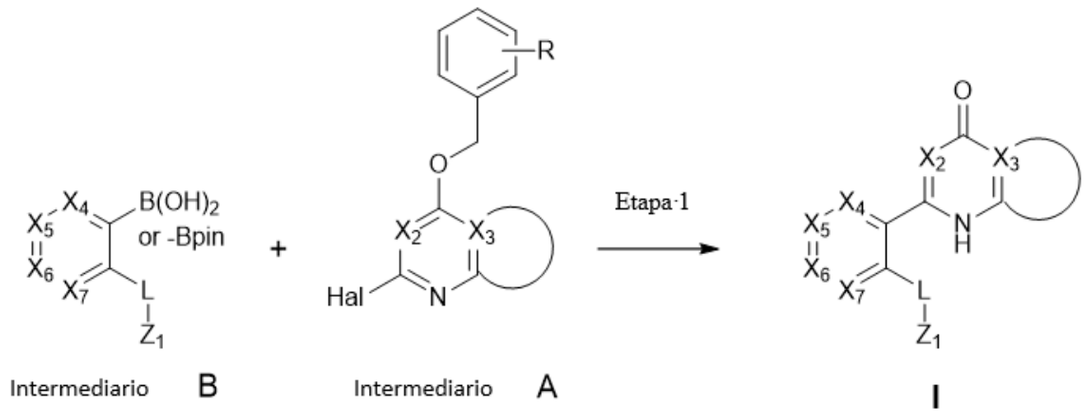


Etapa 1: Una mezcla del Intermediario A (1 eq), Intermediario B (1 - 2 eq, ácido borónico personalizado o comercial o éster borónico), catalizador de paladio (1-5 % de mol), por ejemplo, $PdCl_2$(dppf) o $PdCl_2$(dtbpf), base (2-3 eq, por ejemplo, fosfato de potasio) en solvente orgánico (por ejemplo, dioxano, DMSO, tolueno) y agua se desgasificó con nitrógeno burbujeado y agitado en atmósfera inerte a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 120 °C. La mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC de fase inversa para obtener el Intermediario I protegido.

Etapa 2: Una mezcla del Intermediario I protegido y Pd/C se agita en el solvente apropiado (por ejemplo, metanol, etanol o acetato de etilo) en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra, se concentra y se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice o cromatografía de columna de fase inversa para proporcionar el producto I deseado.

Alternativamente, una solución del Intermediario I protegido en el solvente apropiado (DCM, dioxano o tolueno) se trata con ácido (por ejemplo, HCl o TFA) y se agita a temperatura ambiente o a 60-70 °C. La mezcla se neutraliza y se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice o cromatografía de columna de fase inversa para proporcionar el producto I deseado.

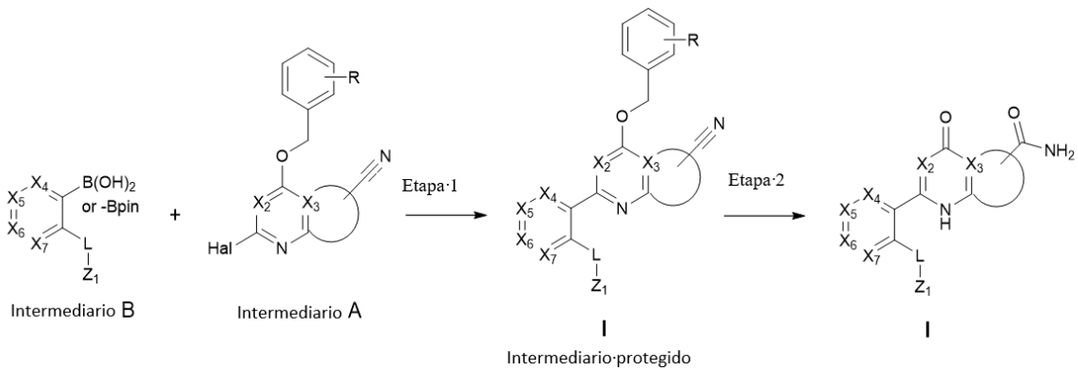
Método B



Hal = halógeno

Una mezcla de Intermediario A (1 eq), Intermediario B (1 - 2 eq, ácido borónico personalizado o comercial o éster borónico), catalizador de paladio (por ejemplo, XPhos Pd G3, SPhos Pd G3, $PdCl_2$(dppf), con o sin ligando adicional (1 -10 % mol, por ejemplo, X-Phos), base (2-3 eq, por ejemplo, carbonato de potasio o fosfato) en solvente orgánico (por ejemplo, dioxano, DMSO, tolueno) y agua se desgasifica con burbujeo de nitrógeno, se selló y calentó en atmósfera inerte a 60-120 °C durante toda la noche o sometido a radiación de microondas a 100-120 °C durante 30-60 min. La mezcla de reacción se filtra, concentra y purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice o cromatografía de columna de fase inversa para proporcionar el producto I deseado.

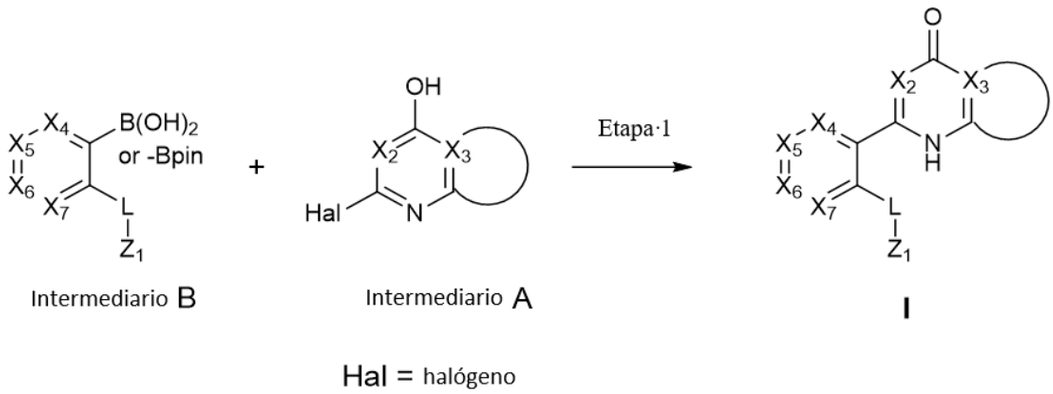
Método C



Etapa 1: Una mezcla del Intermediario A (1 eq), Intermediario B (1 - 2 eq, ácido borónico personalizado o comercial o éster borónico), catalizador de paladio (1-5 % de mol), por ejemplo, $PdCl_2$(dppf) o $PdCl_2$(dtbpf), base (2-3 eq, por ejemplo, fosfato de potasio) en solvente orgánico (por ejemplo, dioxano, DMSO, tolueno) y agua se desgasificó con nitrógeno burbujeado y agitado en atmósfera inerte a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 120 °C. La mezcla de reacción se filtra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC de fase inversa para obtener el Intermediario I protegido.

Etapa 2: Una solución del intermediario I protegido en el solvente apropiado (por ejemplo, tolueno, dioxano) se trata con ácido (TFA o HCl) y se agita a temperatura ambiente o temperatura elevada (por ejemplo, 70 °C) para convertir la funcionalidad de nitrilo en carboxamida. La mezcla de reacción se neutraliza y se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice o cromatografía de columna de fase inversa para proporcionar el producto I deseado.

Método D



Una mezcla de Intermediario A (1 eq), Intermediario B (1 - 2 eq, ácido borónico personalizado o comercial o éster borónico), catalizador de paladio (por ejemplo, XPhos Pd G3, SPhos Pd G3, $PdCl_2$(dppf), con o sin ligando adicional (1 -10 % mol), por ejemplo, X-Phos), base (2-3 eq, por ejemplo, carbonato de potasio o fosfato) en solvente orgánico (por ejemplo, dioxano, DMSO, tolueno) y agua se desgasifica con burbujeo de nitrógeno, se selló y calentó en atmósfera inerte a 60-120 °C durante toda la noche o sometido a radiación de microondas a 100-120 °C durante 30-60 min. La mezcla de reacción se filtra, concentra y purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice o cromatografía de columna de fase inversa para proporcionar el producto I deseado.

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el uso de los ácidos/ésteres borónicos de los Intermediarios A e Intermediarios B correspondientes mediante el uso de condiciones descritas anteriormente en el Método A, Método B o Método C

Los compuestos también se sintetizaron a partir del Intermediario A apropiado mediante el uso de los siguientes ésteres o ácidos borónicos comercialmente disponibles: ácido (2-ciclopropilfenil)borónico, ácido [2-(ciclopropilmetoxi)fenil]borónico, ácido (2-benciloxifenil)borónico, ácido [2-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]borónico, ácido [2-benciloxi-5-(trifluorometil)fenil]borónico, ácido [2-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]borónico y ácido (2-benciloxi-4-metil-fenil)borónico.

Tabla 2

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
1	2-(2-ciclopropilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	D	261.32; 262.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.36 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 0.90 - 0.81 (m, 2H), 0.75 - 0.67 (m, 2H).
2	2-[2-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	D	291.34; 292.2	
3	2-(2-benciloxifenil)-1*H*-quinolin-4-ona	D	327.38; 328.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 7.14 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.19 (s, 2H).
4	2-[2-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	D	345.37; 346.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.7, 3.0 Hz, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.16 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.22 (s, 2H).
5	2-[2-benciloxi-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	D	395.37; 396.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.65 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.97 (d, 3H), 7.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 5.32 (s, 2H).
6	2-[2-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	D	345.37; 346.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.31 - 7.99 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.15 (m, 3H), 7.09 - 6.93 (m, 4H), 6.88 - 6.71 (m, 1H), 6.05 - 5.82 (m, 1H), 5.62 - 5.37 (m, 1H), 5.20 - 4.94 (m, 1H), 3.29 (s, 2H).
7	2-(2-benciloxi-4-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	D	341.4; 342.3	
8	2-(2-benciloxi-4-metil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	B	342.39; 343.2	
9	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	A	415.39; 416.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 - 8.81 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
10	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	B	415.39; 416.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.10 - 2.02 (m, 3H).
11	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	A	428.43; 429.3	
12	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-6-metil-1*H*-quinolin-4-ona	A	428.43; 429.3	
13	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	A	429.42; 430.01	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
14	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona	A	430.4; 431.38	
15	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	B	432.39; 433.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.59 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 11.9, 7.9 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
16	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	A	432.39; 433.18	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 3H), 7.71 - 7.54 (m, 3H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
17	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-7-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	B	432.39; 433.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.18 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
18	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	A	432.39; 433.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (td, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 2.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H).
19	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	B	440.4; 441.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.19 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
20	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	B	444.43; 445.42	

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
21	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	A	444.43; 445.0	
22	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-7-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	B	444.43; 445.42	
23	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-6-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	A	446.42; 447.3	
24	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-7-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	A	446.42; 447.2	
25	2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,5-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	418.42; 419.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.90 (td, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).
26	2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-5,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	418.42; 419.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
27	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	A	431.5; 432.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.77 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).
28	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinazolin-4-ona	A	432.49; 433.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 8.4, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 6.77 (td, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.19 (s, 9H).
29	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	A	432.49; 433.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).
30	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-1,8-naftiridin-4-ona	A	432.49; 433.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.95 (br s, 1H), 8.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.16 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.52 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).
31	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	A	432.49; 433.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.19 (s, 9H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
32	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-8-metil-1*H*-quinolin-4-ona	B	445.53; 446.5	
33	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-6-oxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona	B	448.49; 449.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.19 (s, 9H).
34	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	A	449.49; 450.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (br s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.61 (m, 2H), 6.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).
35	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	A	449.49; 450.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 11.3, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.75 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.21 (s, 9H).
36	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-quinolina-3-carboxilato de etilo	A	503.56; 504.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (td, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44 (td, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 10.4, 2.9 Hz, 1H), 6.65 (td, *J* = 8.9, 8.0, 2.9 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
37	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona	D	432.49; 433.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.14 - 7.97 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 3H), 6.74 (td, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.19 (s, 9H).
38	2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-fluoro-3H-quinazolin-4-ona	A	450.48; 451.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 7.79 (td, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 11.0, 8.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.77 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.19 (s, 9H).
39	2-[4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	A	433.33; 434.26	
40	2-[5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	438.84; 439.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
41	2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	472.39; 473.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.07 (td, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).
42	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	490.38; 491.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 3H), 7.06 (ddd, *J* = 8.9, 5.1, 2.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).
43	2-[2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	488.39; 489.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.25 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.79 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
44	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo	A	519.42; 520.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.58 (br s, 1H), 8.88 - 8.68 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 - 7.99 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.37 (app q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.51 - 2.47 (m, 3H) se superpone con DMSO, 2.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
45	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	490.38; 491.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).
46	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	490.38; 491.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 2.54 (app q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H).
47	2-[5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-2-(trifluorometil)-4-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	492.36; 493.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).
48	2-[5-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)-4-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-5-carboxamida	A	472.39; 473.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 - 7.33 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 2.39 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H).
49	2-[5-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)-4-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	490.38; 491.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.13 – 2.06 (m, 3H).
50	2-[5-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-3-metil-2-(trifluorometil)-4-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	506.38; 507.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.53-7.12 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 3.80 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H).
51	2-[5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	A	484.78; 485.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (br. s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 17.9, 9.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
52	2-[5-cloro-2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	A	466.79; 467.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (br. s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 18.6, 9.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.13 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H).
53	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	476.36; 477.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
54	2-[5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-metil-2-(trifluorometil)-4-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	554.4; 555.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H).
55	2-[2-fluoro-6-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	475.37; 476.09	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.60 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03 - 6.85 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.19 - 6.11 (m, 1H), 2.15 (s, 3H)
56	2-[5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	452.87; 453.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.56 (s, 1H), 9.03 - 8.92 (m, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.77 (m, 2H), 6.21 - 6.09 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).
57	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4,5-diona	A	496.36; 497.11	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 3.62 (s, 3H).
58	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	A	406.43; 407.3	
59	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	449.45; 450.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.12 - 1.93 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 2H).
60	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	A	431.44; 432.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 2.51 - 2.34 (m, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H).
61	6-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-8-oxo-5*H*-1,5-naftiridin-2-carbonitrilo	A	431.44; 432.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
62	6-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-8-oxo-5*H*-1,5-naftiridin-2-carboxamida	C	449.45; 450.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 2.50 - 2.28 (m, 2H), 2.23 - 2.04 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H).
63	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo	A	478.49; 479.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.69 (br s, 1H), 8.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
64	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,5-naftiridin-3-carboxilato de etilo	A	510.46; 511.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.39 (br s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 2.34 (q, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
65	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	A	438.39; 439.14	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.45 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33 (tt, *J* = 10.5, 6.3 Hz, 2H), 1.94 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H).
66	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	A	437.41; 438.14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, *J* = 8.1Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.30 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).
67	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	A	455.4; 456.14	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (dt, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 2H), 7.83 (td, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.80 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H).
68	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona	B	454.39; 455.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 2.41 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.31 (td, *J* = 16.2, 15.3, 10.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.82 (q, *J* = 5.5, 5.0 Hz, 2H).
69	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	B	467.43; 468.6	
70	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	B	455.4; 456.14	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (qd, *J* = 9.6, 9.1, 3.9 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
71	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-7-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	B	455.4; 456.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 2.36 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.3 (m, 2H, oscurecido por el pico de agua), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.79 - 1.63 (m, 2H).
72	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona	A	453.41; 454.49	
73	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5,7-dimetoxi-1*H*-quinolin-4-ona	B	497.46; 498.79	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.69 - 3.64 (m, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 1.96 (qd, *J* = 13.7, 12.1, 3.9 Hz, 2H), 1.79 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H).
74	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	B	455.4; 456.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (td, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 11.8, 7.9 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.71 (s, 2H).
75	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metil-1*H*-quinolin-4-ona	A	451.43; 452.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 3H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.63 (m, 2H).
76	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	A	451.43; 452.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.66 - 3.40 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 2H).
77	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	A	469.42; 470.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 3.63 - 3.40 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.76 - 1.59 (m, 2H).
78	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	A	467.43; 468.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H).
79	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-7-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	A	469.42; 470.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.15 (td, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.74 - 1.56 (m, 2H).
80	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	A	438.39; 439.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.37 (q, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.05 - 1.85 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
81	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	481.42; 482.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 2H, oscurecido por el pico de agua), 2.37 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.04 - 1.86 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H).
82	2-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	467.39; 468.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 4H), 2.45 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.04 - 1.87 (m, 4H).
83	2-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	A	409.35; 410.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 8.68 (dd, *J* = 2.4, 1.1 Hz, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 4H), 2.02 - 1.88 (m, 4H).
84	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	A	424.37; 425.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 1.84 (m, 2H), 1.85 - 1.65 (m, 2H).
85	2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	A	457.82; 458.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.70 (br t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H).
86	2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	A	443.88; 444.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 2.02 - 1.81 (m, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 2H). -CH_3 superpuesto con pico DMSO
87	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	A	435.47; 436.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.26 (app t, *J* = 6.1 Hz, 2H) se solapa con CD2HOD, 2.80 (app t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (app t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H).
88	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[b]piridin-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	439.46; 440.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.32 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 2.40 - 2.23 (m, 2H), 2.13 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H).
89	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-7-fluoro-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	467.44; 468.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.57 (br. s, 1H), 3.74 (dt, *J* = 5.5, 2.6 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
90	2-[2-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-4-metil-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	439.51; 440.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.35 - 3.31 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 4H), 0.26 (s, 4H).
91	2-[6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	489.95; 490.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.31 - 3.28 (m, 2H, solapado con agua), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).
92	2-[6-*terc*-butil-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	469.53; 470.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.34 (s, 1H), 8.99 (br. s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.13 (br. s, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).
93	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	A	423.38; 424.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.64 - 8.59 (m, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.6 (m, 2H, oscurecido por el pico de agua), 3.32 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.74 (m, 2H).
94	2-[2-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	457.45; 458.25	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 2.59 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.41 - 1.31 (m, 4H), 0.31 (s, 4H).
95	2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	A	475.81; 476.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (br s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H).
96	2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	461.89; 462.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H).
97	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	453.48; 454.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (br s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.27 (app t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.74 (app t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.68 (app t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H).
98	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-fluoro-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	467.44; 468.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.56 (s, 1H), 9.01 (br. s, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 9.0, 5.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.18 (br. s, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 2H), 3.31 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.50 - 2.32 (m, 2H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
99	2-[2-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-4-metil-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	A	421.49; 422.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 3.63 (br s, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.42 (br s, 4H), 0.39 (s, 4H)
100	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	467.39; 468.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.13 - 8.00 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.47 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.77 (m, 4H).
101	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	481.42; 482.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.57 (s, 1H), 9.09 - 8.88 (m, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.21 - 6.09 (m, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 3H), 2.43 - 2.29 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.79 - 1.69 (m, 2H).
102	2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	B	458.81; 459.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (br. s, 1H), 9.25 (br. s, 1H), 8.70 - 8.58 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H).
103	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-quinolina-3-carboxilato de etilo	A	509.47; 510.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (td, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 2.38 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.33 - 2.13 (m, 2H), 1.97 (q, *J* = 14.2, 13.1 Hz, 2H), 1.78 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
104	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero cis)*	C	506.47; 507.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 1H), 3.06 - 2.81 (m, 4H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.08 (s, 0H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.50 (m, 6H).
105	2-[2-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	441.47; 442.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 4H), 1.96 - 1.69 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)
106	2-[6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	440.49; 441.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.23 - 2.05 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).
107	2-[2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	475.44; 476.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 5H), 2.18 - 2.05 (m, 4H), 1.96 - 1.69 (m, 4H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
108	2-[4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	437.48; 438.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.67 - 5.52 (m, 1H), 2.56 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).
109	2-[4-*terc*-butil-2-(ciclohexilmetil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	417.54; 418.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 5H), 1.43 - 1.31 (m, 10H), 1.16 - 1.00 (m, 3H), 0.92 - 0.72 (m, 2H).
110	2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	473.46; 474.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.84 - 2.63 (m, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.64 (m, 6H).
111	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	434.44; 435.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 8.05 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.21 - 2.93 (m, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 4H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.54 (m, 2H)
112	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	474.45; 475.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 5H), 2.24 - 2.06 (m, 4H), 1.94 - 1.67 (m, 4H).
113	2-[4-(ciclohexilmetil)-6-(3,3-difluorociclobutil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	452.5; 453.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 - 8.90 (m, 1H), 8.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 1H), 3.28 - 2.99 (m, 4H), 2.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.51 (m, 6H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 1.20 - 1.15 (m, 1H), 1.00 - 0.84 (m, 2H).
114	2-[6-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	454.51; 455.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.22 (br. s, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.11 - 1.92 (m, 4H), 1.79 - 1.51 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).
115	2-[6-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	474.93; 475.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (br s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 2H, solapado con acetonitrilo), 1.97 - 1.75 (m, 6H), 1.50 (s, 9H).
116	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	466.4; 467.04	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 22.1 Hz, 1H), 7.61-7.31 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.03-1.75 (m, 8H)

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
117	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	A	456.44; 457.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 5H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.75 (m, 6H).
118	2-[2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero cis)*	C	435.52; 436.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.90 (tt, *J* = 11.3, 3.5 Hz, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.48 - 1.38 (m, 2H).
119	2-[2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero trans)*	C	507.46; 508.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H) se solapa con 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 1H), 3.10 - 2.97 (m, 4H), 2.87 (tt, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.06 - 1.82 (m, 6H), 1.41 - 1.26 (m, 2H).
120	2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero cis)*	C	505.48; 506.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 1H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.81 - 2.59 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H).
121	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	506.47; 507.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.61 (pd, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 4H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 6H), 1.40 - 1.24 (m, 2H).
122	2-[6-*terc*-butil-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	440.49; 441.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.16 - 2.95 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.72 (m, 2H), 1.54 (s, 9H).
123	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	474.45; 475.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 4H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 1.69 (m, 2H).
124	2-[2-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero trans)*	C	435.52; 436.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 6.37 (br s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.21 - 1.06 (m, 2H).
125	2-[2-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero cis)*	C	507.46; 508.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.73 (app pd, *J* = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 3.22 (app p, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 4H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.00 (m, 4H), 1.82 - 1.66 (m, 4H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
126	2-[4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	439.5; 440.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.91- 1.85 (m, 4H), 1.81 - 1.61 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).
127	2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero trans)*	C	505.48; 506.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.16 - 2.96 (m, 2H), 2.83 - 2.52 (m, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.35 - 1.20 (m, 2H).
128	2-[6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo *(isómero cis)*	A	416.52; 417.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.51 - 1.41 (m, 2H).
129	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona *(isómero cis)*	A	463.44; 464.3	
130	2-[6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero cis)*	C	434.53; 435.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.39 - 1.27 (m, 2H).
131	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	A	479.44; 480.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 4H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.51 - 2.33 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 2H), 1.95 - 1.58 (m, 6H).
132	2-[6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo *(isómero trans)*		416.52; 417.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H) se solapa con 3.33 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.28 - 1.13 (m, 2H).
133	2-[6-*terc*-butil-4-(4-metoxiciclohexil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero trans)*	C	434.53; 435.6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H) se solapa con 3.34 (s, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 1.25 - 1.10 (m, 2H).
134	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero trans)*	C	506.47; 507.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.08 - 2.80 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.24 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 4H), 1.74 - 1.57 (m, 2H), 1.30 - 1.12 (m, 2H).

Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
135	2-[4-*terc*-butil-5-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	473.94; 474.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 6.29 (br. s, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.94 - 1.66 (m, 6H), 1.53 (s, 9H).
136	2-[6-(1-metilciclopropil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero cis)*	C	470.49; 471.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.52 - 2.33 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.27 - 1.17 (m, 2H).
137	2-[6-(1-metilciclopropil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida *(isómero trans)*	C	470.49; 471.3	
138	2-[1-*terc*-butil-3-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-4-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	429.20; 430.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 2H), 2.10 - 1.82 (m, 6H), 1.65 (s, 9H)
139	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	498.13; 499.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.25 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 4H), 2.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
140	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida	C	489.11; 490.0	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (br s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 9.2, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H)
141	2-[2-*terc*-butil-4-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	447.17; 448.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).
142	2-[2-[(2-metoxi-6-metil-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	485.13; 486.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 7.8, 0.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.42 (s, 3H)
143	2-[2-[(2-metoxi-6-metil-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	A	467.12; 468.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.46 (m, 3H), 2.42 (s, 3H)
144	2-[2-[(2-metoxi-3-piridil)oxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	471.12; 472.3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.62 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.37 - 2.33 (m, 3H).

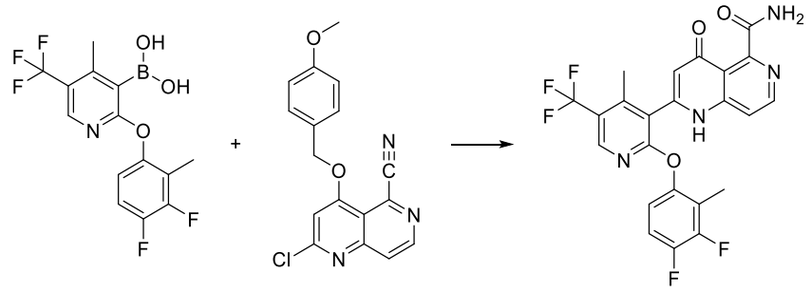
Comp Núm.	Nombre del compuesto	Método	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
145	6-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1-imino-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidrotiopirano[3,2-b]piridin-8-ona	A	499.5; 500.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.92 (ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.51 - 2.45 (m,3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
146	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	C	506.10; 507.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.48-7.25 (m, 4H), 7.03 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.35-5.90 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 35.9 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H).
147	2-[2-(3,3-difluorociclobutil)-4-(4-metilciclohexil)pirimidin-5-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (isómero trans)	C	453.20; 454.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 1.84 - 1.62 (m, 6H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (41)

Una mezcla de 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (630 mg, 2.13 mmol) y ácido [2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (702 mg, 2.13 mmol) en dioxano (15 ml) y fosfato de potasio acuoso (5 ml de 1 M, 5 mmol) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (137 mg, 0.210 mmol) y la mezcla volvió a burbujear con nitrógeno durante 5 min. El recipiente de reacción se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 10 min. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y salmuera y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional, y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía con gel de sílice (12 g de sílice, 0-50 % de acetato de etilo/hexano) proporcionó 4-benciloxi-2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo. ESI-MS *m/z* calc. 544.15, encontrada 545.4 $(M+1)^+$. El intermediario se disolvió en tolueno (10 ml) y TFA (8 ml) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se evaporó con tolueno adicional (3x) para eliminar el TFA residual. La purificación se realizó mediante el uso de cromatografía con gel de sílice (40 g de sílice, 0-10 % de metanol/diclorometano) seguido de una purificación adicional con cromatografía con gel de sílice (20-100 % de acetato de etilo/diclorometano). Las fracciones de producto se concentraron, se redisolvieron en diclorometano y se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (41, 585 mg, 61 %). ESI-MS *m/z* calc. 472.11, encontrada 473.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H),

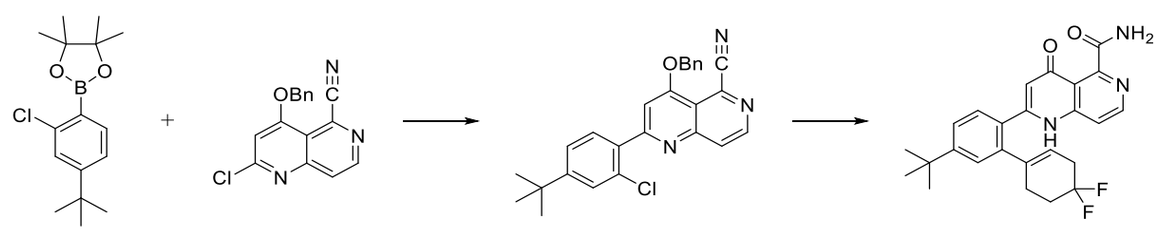
8.46 (s, 1H), 7.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (42)



Una mezcla de ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (35 mg, 0.10 mmol), 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (35 mg, 0.11 mmol) y fosfato de potasio (41 mg, 0.19 mmol) en dioxano (720 µl) y agua (240 µl) se enjuagó con nitrógeno durante 30 segundos después se añadieron SPhos Pd G3 (11 mg, 0.014 mmol). La mezcla resultante se lavó con nitrógeno durante 30 segundos, se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (4 g de sílice, acetato de etilo/hexanos 0-70 % para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo. ESI-MS *m/z* calc. 592.15, encontrada 593.3 $(M+1)^+$. El intermediario protegido con PMB se disolvió en tolueno (1 ml) y se trató con TFA (500 µl, 6.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 días. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa (Columna C18, acetonitrilo 1-99 %/HCl 5 mM) para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (42, 21.9 mg, 44 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 490.11, encontrada 491.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (s,1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.29, -139.15 (d, *J* = 22.4 Hz), -141.51 (d, *J* = 22.2 Hz).

2-[4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (108)



Etapa 1: 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-cloro-fenil)-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo

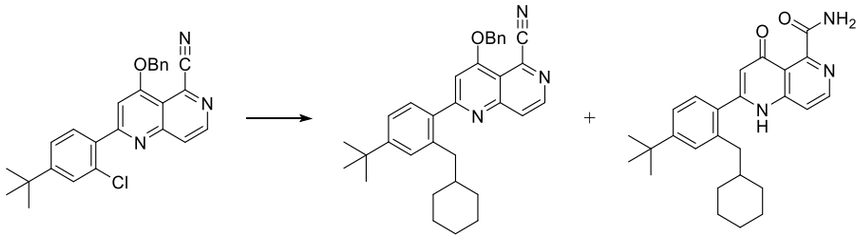
4-Benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-cloro-fenil)-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo se preparó a partir de 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo y 2-(4-*terc*-butil-2-cloro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1 mediante el uso de $Pd(dtbpf)Cl_2$ como el catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 427.15, encontrada 428.2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 3H), 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.1, 6.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 1.35 (s, 9H).

Etapa 2: 2-[4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (108)

4-Benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)fenil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo se preparó a partir de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-cloro-fenil)-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo y 2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1 mediante el uso de $Pd(dtbpf)Cl_2$ como el catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 509.23, encontrada 510.4 $(M+1)^+$. El intermediario protegido con bencilo se disolvió en tolueno (2 ml) y TFA (1.6 ml) y se agitó a 60 °C durante 16 h con una salida de aire de la aguja. La mezcla se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de metanol/DCM) para proporcionar 2-[4-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexen-1-il)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (108, 83.9 mg, 71 %). ESI-MS *m/z* calc. 437.19, encontrada 438.3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.67 - 5.52 (m, 1H), 2.56 (t, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

2-[4-*terc*-butil-2-(ciclohexilmetil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (109)

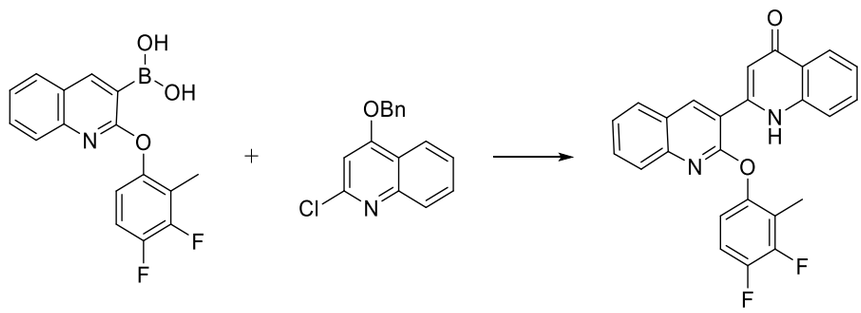


A un vial de microondas cargado con 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-cloro-fenil)-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (108, etapa 1, 30 mg, 0.070 mmol), $Pd(^tBu_3P)_2$ (11 mg, 0.022 mmol) y THF (200 µl) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió lentamente bromo(ciclohexilmetil)zinc en THF (210 µl de 0.5 M, 0.105 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 45 min después se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con 1 M de HCl y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, 30-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó 4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(ciclohexilmetil)fenil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (6 mg, 17 %). ESI-MS *m/z* calc. 489.3, encontrada 490.4 $(M+1)^+$. El intermediario protegido con bencilo se disolvió en tolueno (300 µl) y TFA (300 µl) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para proporcionar 2-[4-*terc*-butil-2-

(ciclohexilmetil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (109, 3.7 mg, 12 %). ESI-MS *m/z* calc. 417.24, encontrada 418.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.67 - 1.49 (m, 5H), 1.43 - 1.31 (m, 10H), 1.16 - 1.00 (m, 3H), 0.92 - 0.72 (m, 2H).

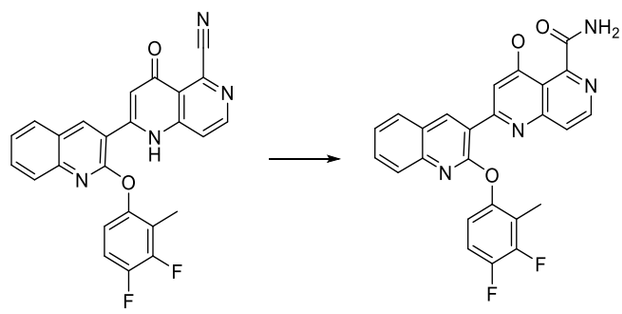
Ejemplo 3

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-1*H*-quinolin-4-ona (148)



Una mezcla de ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]borónico (50 mg, 0.16 mmol), 4-benciloxi-2-cloro-quinolina (43 mg, 0.16 mmol), carbonato de potasio (44 mg, 0.32 mmol), XPhos Pd G3 (4 mg, 0.005 mmol) y XPhos (2.3 mg, 0.0048 mmol) en dioxano (500.0 µl)/etanol (500.0 µl)/agua (100.0 µl) se desgasificó con nitrógeno durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 120 °C en radiación de microondas. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl durante 15 min) para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-1*H*-quinolin-4-ona (27.4 mg, 42 %). ESI-MS *m/z* calc. 414.12, encontrada 415.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 4H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).

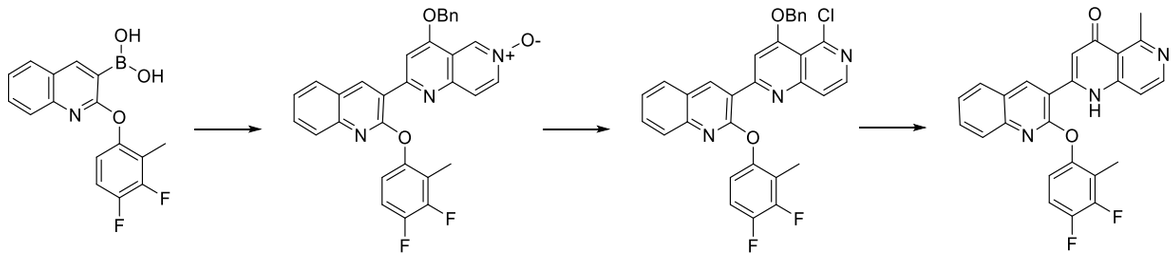
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (149)



Se añadió 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (19, 45.9 mg) y etanol (2.5 ml) a un vial de presión. Se añadió KOH (775 µl de 10 % p/v, 1.381 mmol) y H_2O_2 (315 µl de 30 % p/v, 2.78 mmol) a la suspensión de reacción. La reacción se agitó a 40 °C durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl 5 mM durante 25 min) proporcionó 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (149, 24.5 mg, 17 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.19 (q, *J* = 9.3

Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 458.12, encontrado 459.2 $(M+1)^+$.

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (13)



Etapa 1: 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io

Una mezcla de dioxano (5 ml) de ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]borónico (105 mg, 0.333 mmol), 4-benciloxi-2-cloro-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (95 mg, 0.33 mmol), bicarbonato de sodio (123 mg, 1.46 mmol) y agua (0.5 ml) se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (59 mg, 0.051 mmol) y la mezcla se roció con nitrógeno durante 3 min y después se colocó en microondas a 65 °C durante 105 min. La reacción se filtró sobre un lecho de Celite® y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), salmuera (5 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró *al vacío.* La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, 0-5 % de gradiente de DCM/metanol durante 25 min) proporcionó 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (100 mg, 55 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 2H), 7.53 (ddd, 1H), 7.46 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 4H), 7.02 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 1.99 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 521.16, encontrada 522.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-1,6-naftiridina

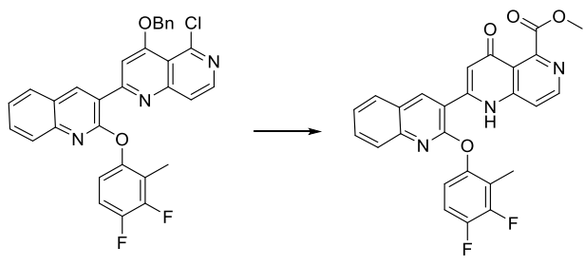
4-Benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (100 mg, 0.192 mmol) se trató con $POCl_3$ (400 µl, 4.29 mmol) y se agitó a 50 °C durante 2 h y después se concentró *al vacío*. El residuo crudo se recogió en DCM (20 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 20 ml), agua (10 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró *al vacío.* La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (metanol/DCM 0-5 %) proporcionó 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-1,6-naftiridina (85.9 mg, 83 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.31 - 7.27 (m, 3H), 7.10 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).

Etapa 3: 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-metil-1,6-naftiridina y 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (13)

Una mezcla de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-1,6-naftiridina (25 mg, 0.046 mmol), trimetilalumano (9 µl, 0.09 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (10.8 mg, 0.0094 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano seco (0.5 ml) y se sometió a reflujo durante 2 h en atmósfera de nitrógeno.

La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-metil-1,6-naftiridina. El intermediario protegido se combinó con Pd/C (0.5 mg, 0.005 mmol) en un vial con tapón tabicado y se purgó con nitrógeno seguido de la adición de acetato de etilo (0.5 ml) mediante jeringa. La mezcla de reacción se purgó con gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se filtró y se concentró para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-5-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (13, 18.2 mg, 92 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 429.42, encontrada 430.01 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxilato de metilo (150)

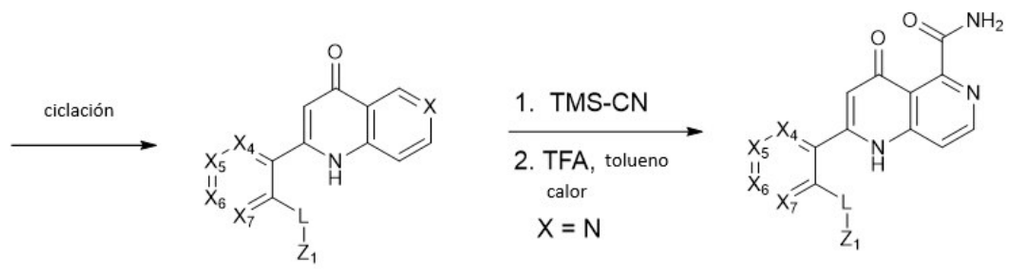


Una mezcla de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-1,6-naftiridina (síntesis del compuesto 13, etapa 2, 10 mg, 0.019 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (3.2 mg, 0.0039 mmol) y DIPEA (20 µl, 0.12 mmol) en metanol (3 ml) se añadió directamente a un recipiente de acero inoxidable de reacción de alta presión y el sistema se evacuó (al vacío) después se presurizó con gas de monóxido de carbono. Esto se repitió dos veces más. El recipiente sellado se calentó a 90 °C a 100 psi de monóxido de carbono durante 16 h. La reacción se filtró sobre un lecho de Celite® y se concentró *al vacío* para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxilato de metilo (150) (3.6 mg, 41 %). ESI-MS *m/z* calc. 473.12, encontrada 474.2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 4

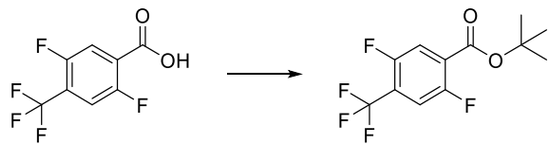
Síntesis de piridona a través del cierre del anillo de amida





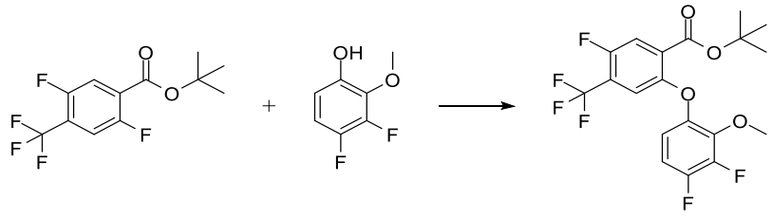
2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (151)

Etapa 1: 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzoato de *terc*-butilo



Una solución de ácido DMAP (3,0 g, 24.6 mmol), ácido 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzoico (56 g, 248 mmol) y Boc_2O (90 ml, 392 mmol) se disolvió en DCM (300 ml)/tBuOH (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a 40 °C durante 72 h. La mezcla se concentró *al vacío* y el residuo se dividió entre acetato de etilo (300 ml), agua (300 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con ácido cítrico (0.5 M, 100 ml), se secó y se filtró mediante el uso de papel de filtro separador de fase hidrófobo Whatman 1PS. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 2,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzoato de *terc*-butilo (69.8 g, 100 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (ddd, J = 10.9, 5.7, 3.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -58.91 - -63.69 (m), -114.33 (d, J = 19.5 Hz), -120.29 (dq, J = 20.2, 13.4 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -58.91 - -63.69 (m), -114.33 (d, J = 19.5 Hz), -120.29 (dq, J = 20.2, 13.4 Hz).

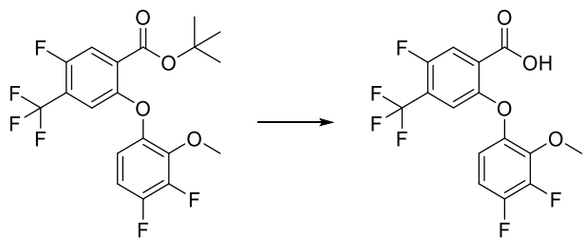
Etapa 2: 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de *terc*-butilo



2,5-Difluoro-4-(trifluorometil)benzoato de *terc*-butilo (69.8 g, 247 mmol), 3,4-difluoro-2-metoxi-fenol (55 g, 344 mmol) y carbonato de cesio (140 g, 430 mmol) en 2-MeTHF (500 ml) se calentaron a 100 °C durante 66 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró *al vacío* y el residuo se dividió entre TBME (300 ml) y agua (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con 1 M de NaOH acuoso (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó y se filtró mediante el

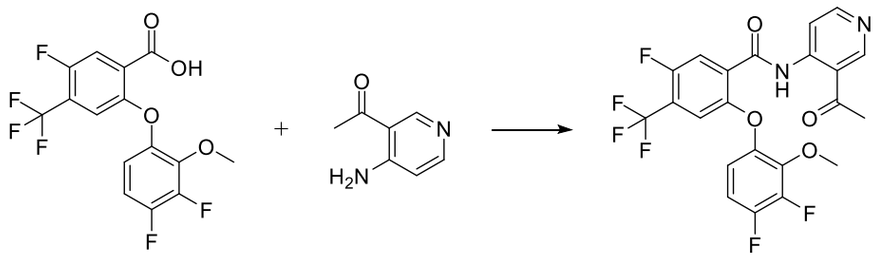
uso de papel de filtro separador de fase hidrófobo Whatman 1PS. El filtrado se concentró *al vacío* para dar 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de *terc*-butilo (80.7 g, 63 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 1H), 6.77 (ddd, J = 9.4, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H). δ ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -57.94 - -64.66 (m), -118.84 - -122.58 (m), -141.71 (d, J = 21.9 Hz), -152.92 (d, J = 21.9 Hz). δ ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -57.94 - -64.66 (m), -118.84 - -122.58 (m), -141.71 (d, J = 21.9 Hz), -152.92 (d, J = 21.9 Hz).

Etapa 3: ácido 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico



A una solución de 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de *terc*-butilo (80.70 g, 154.8 mmol) en DCM (400 ml) se añadió TFA (120 ml, 1.56 mol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después se concentró *al vacío*. El residuo se separó entre MTBE (200 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó y se filtró mediante el uso de papel de filtro separador de fase hidrófoba Whatman 1PS y el filtrado se concentró *al vacío*, produciendo un aceite rojo. El aceite se volvió a disolver en 1:3 TBME/heptano (200 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido se lavó con heptano y se secó a 40 °C al *vacío* durante toda la noche para proporcionar ácido 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (43.7241 g, 77 %). δ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.77 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 9.8, 8.5 Hz, 1H), 6.83 (ddd, J = 9.4, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 1.0 Hz, 3H). δ ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60.49 (d, J = 13.4 Hz), -121.36 (q, J = 13.5 Hz), -141.37 (d, J = 22.8 Hz), -152.76 (d, J = 22.1 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -60.49 (d, J = 13.4 Hz), -121.36 (q, J = 13.5 Hz), -141.37 (d, J = 22.8 Hz), -152.76 (d, J = 22.1 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 366.03, encontrada 365.0 $(M-1)^-$.

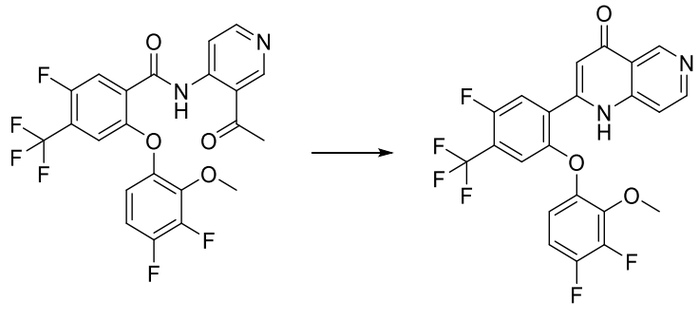
Etapa 4: *N*-(3-acetil-4-piridil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida



A una solución de ácido 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (50 g, 131 mmol) en diclorometano (500 ml) se añadió DMF (667 mg, 0.707 ml, 9.13 mmol). Se añadió

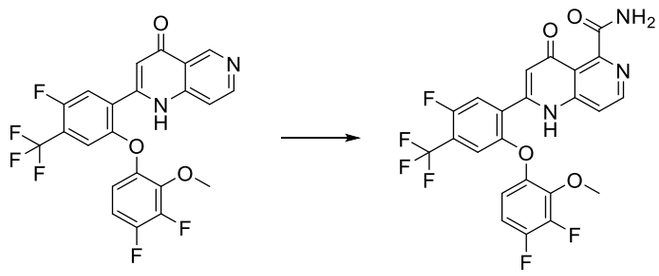
cloruro de oxalilo (33 g, 22.7 ml, 260 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución resultante se concentró, se trató con tolueno (500 ml) y se concentró adicionalmente. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (500 ml) y se añadió en porciones a una mezcla de 1-(4-amino-3-piridil)etanona (18.6 g, 136.6 mmol) y trietilamina (22 g, 30.3 ml, 217 mmol) en diclorometano (750 ml). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se lavó con 1 M de solución de ácido cítrico acuoso (300 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (500 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a 500 ml y se trató con heptano (1 L). La mezcla se concentró en 500 ml y el sólido se filtró, se lavó con heptano (250 ml) y se secó al aire para dar *N*-(3-acetil-4-piridil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (51.2 g, 78 %) como un sólido marrón claro. ESI-MS *m/z* calc. 484.09, encontrada 483.13 $(M-1)^-$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.73-8.68 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12-6.87 (m, 3H), 3.94-3.86 (m, 3H), 2.65-2.62 (m, 3H).

Etapa 5: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (151)



Se disolvió *N*-(3-acetil-4-piridil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (5.0 g, 9.1 mmol) en 2-MeTHF (45 ml) y NMP (5 ml). Esta solución se calentó a 40 °C y se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (2.0341 g, 2.2551 ml, 18.127 mmol) en porciones (4 adiciones durante 15 min). La reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente antes de añadir NH_4Cl acuoso saturado (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer mediante el uso de 2-MeTHF. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trató con MTBE (50 ml) y se calentó al reflujo durante 15 min. La suspensión resultante se enfrió nuevamente a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se enjuagó con MTBE (10 ml) para producir 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (151) (3.01 g, 70 %) como un sólido beige^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.19 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 7.0, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 466.08, encontrada 467.0 $(M+1)^+$.

2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (152)

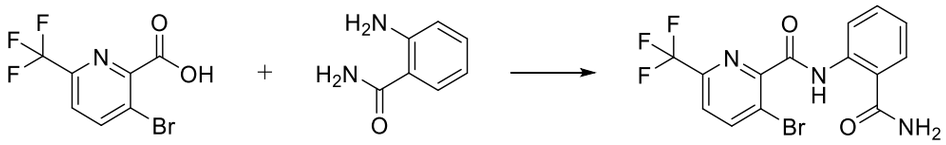


A una solución de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (151, 3.0 g, 5.6 mmol) en formamida (30 ml) se añadió persulfato de potasio (3.5 g, 12.9 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 24 h, la mezcla de reacción se inactivó en una solución acuosa de bisulfito de sodio (10 % p/p, 100 ml). La mezcla se filtró después y el sólido se recuperó en MTBE (50 ml), se filtró sobre sílice (10 g) y se lavó con MTBE (50 ml). La evaporación proporcionó 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (142, 2.05 g, 60 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.21 (br s, 1H), 8.52 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.03 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.31 (br d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.78 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 509.08, encontrada 510.0 $(M+1)^+$.

Ejemplo 5

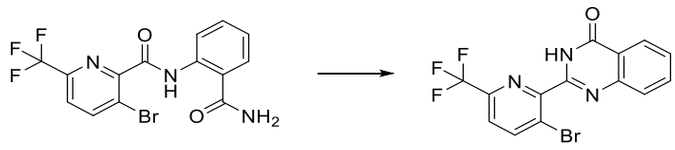
2-[3-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-2-piridil]-3*H*-quinazolin-4-ona (153)

Etapa 1: 3-bromo-*N*-(2-carbamoilfenil)-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida



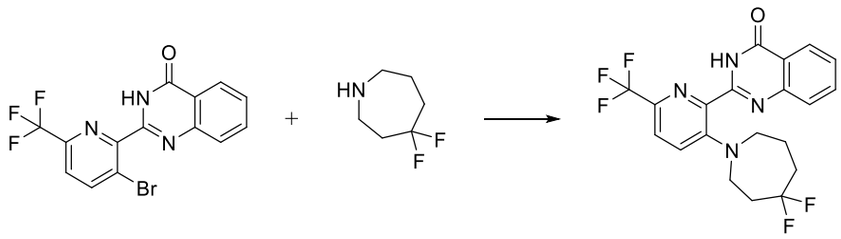
A una mezcla de ácido 3-bromo-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxílico (345 mg, 1.28 mmol), 2-aminobenzamida (183 mg, 1.34 mmol) y DIPEA (0.65 ml, 3.7 mmol) en DMF (3 ml) se añadió BOP (623 mg, 1.41 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 30 ml) y las capas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (80 g de sílice, acetato de etilo/heptanos 0-50 %) proporcionó 3-bromo-*N*-(2-carbamoilfenil)-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (213 mg, 39%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z *m/z* calc. 386.98, encontrada 388.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 13.09 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (br. s, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H).

Etapa 2: 2-[3-bromo-6-(trifluorometil)-2-piridil]-3*H*-quinazolin-4-ona



A una solución de 3-bromo-*N*-(2-carbamoilfenil)-6-(trifluorometil)piridina-2-carboxamida (244 mg, 0.592 mmol) en THF (11 ml) se añadió NaOH (15 ml de 1 M, 15 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, 0-30 % de acetato de etilo/heptanos) para permitir 2-[3-bromo-6-(trifluorometil)-2-piridil]-3*H*-quinazolin-4-ona (120 mg, 52 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 368.97, encontrada 370.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): 12.83 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H).

Etapa 3: 2-[3-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-2-piridil]-3H-quinazolin-4-ona



Una solución de 2-[3-bromo-6-(trifluorometil)-2-piridil]-3*H*-quinazolin-4-ona (120 mg, 0.308 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoroazepano (70 mg, 0.41 mmol), carbonato de cesio (230 mg, 0.706 mmol) en tolueno (5 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 min y después se añadió *rac*-BINAP (32 mg, 0.05 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (36 mg, 0.039 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante otros 5 minutos y después se agitó a 100 °C durante 18 h. El crudo se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, 0-30 % de acetato de etilo/heptanos) para producir 2-[3-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-(trifluorometil)-2-piridil]-3*H*-quinazolin-4-ona (37.14 mg, 28 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 424.13, encontrada 425.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.49 (br s, 1H), 8.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.46 (m, 2H), 2.47 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga como el Compuesto 151 y el Compuesto 152, en donde el fenol sustituido apropiadamente y el éster benzoico sustituido apropiadamente se reaccionaron como se muestra en el Compuesto 151, etapa 2. La conversión posterior del éster al ácido carboxílico y la formación de amida con 1-(4-amino-3-piridil)etenona, 1-(4-amino-3-piridil)propan-1-ona sustituido apropiadamente o 1-(2-amino-fenil)etenona sustituido apropiadamente proporcionó el intermediario de amida clave. La ciclación como se muestra en el

Compuesto 151, la etapa 5 y la instalación opcional de la carboxamida como se muestra en el Compuesto 152 proporcionaron los compuestos a continuación.

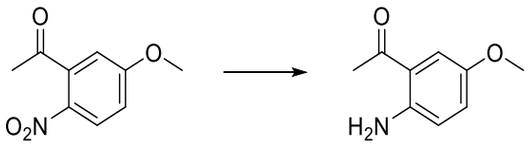
Tabla 3

Compuesto Núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
154	2-[2-fluoro-6-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	491.37; 492.08	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (br s, 1H), 8.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 9.8, 3.0 Hz, 1H), 6.63 (td, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.16 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H).
155	2-[5-cloro-2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	491.82; 492.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.14 (s, 3H).
156	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	493.36; 494.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).
157	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	480.36; 481.6	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.57 - 8.45 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 9.8, 8.5 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H).
158	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	523.38; 524.6	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (td, *J* = 9.8, 8.5 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.84 (s, 3H).
159	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	495.37; 496.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.18 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 3H).
160	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	480.36; 481.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.19 (td, *J* = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (ddd, *J* = 9.5, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.93 (s, 3H).
161	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	480.36; 481.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.78 (ddd, *J* = 9.5, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Compuesto Núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
162	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-7-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	523.38; 524.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (ddd, J = 9.7, 5.2, 2.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 3H), 2.53 (s, 3H).

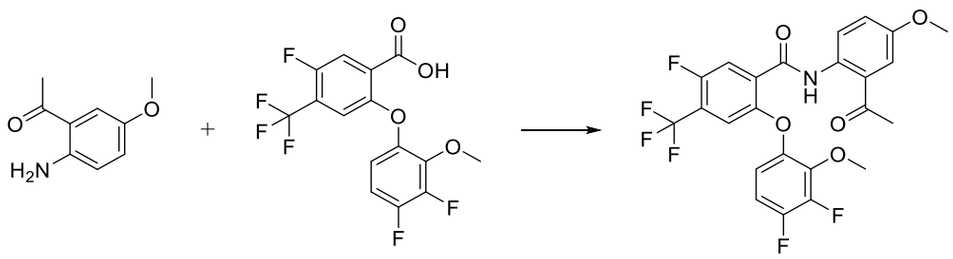
2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida (163)

Etapa 1: 1-(2-amino-5-metoxi-fenil)etanona



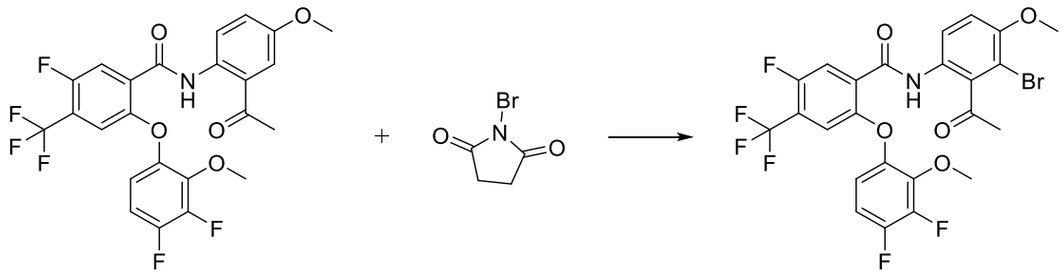
Una solución de 1-(5-metoxi-2-nitro-fenil)etanona (6.5 g, 33.3 mmol) en etanol (45 ml) se agitó con Pd/C en atmósfera de hidrógeno durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y la almohadilla se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/hexanos) para permitir 1-(2-amino-5-metoxi-fenil)etanona (5.5 g, 94 %). ESI-MS *m/z* calc. 165.08, encontrada 166.0 $(M+1)^+$.

Etapa 2: *N*-(2-acetil-4-metoxi-fenil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida



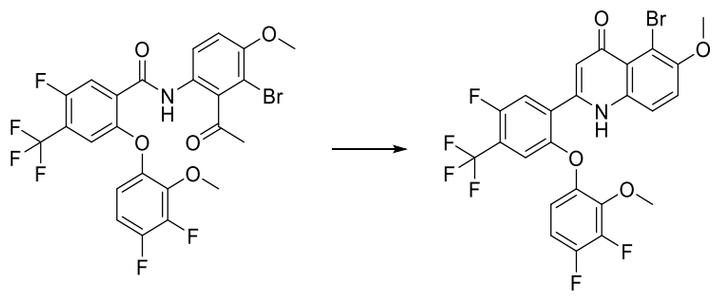
El ácido 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (2.0 g, 5.3 mmol) en DCM (40 ml) se trató con DMF seguido de cloruro de oxalilo (1.5 ml, 17 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después la mezcla se concentró. El residuo se volvió a disolver en DCM (40 ml) y se trató con 1-(2-amino-5-metoxi-fenil)etanona (948 mg, 5.74 mmol) y trietilamina (1.5 ml, 10.8 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y después se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, 0-20 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó *N*-(2-acetil-4-metoxi-fenil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (2.75 g, 101 %). ESI-MS *m/z* calc. 513.10, encontrada 514.3 $(M+1)^+$.

Etapa 3: *N*-(2-acetil-3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida



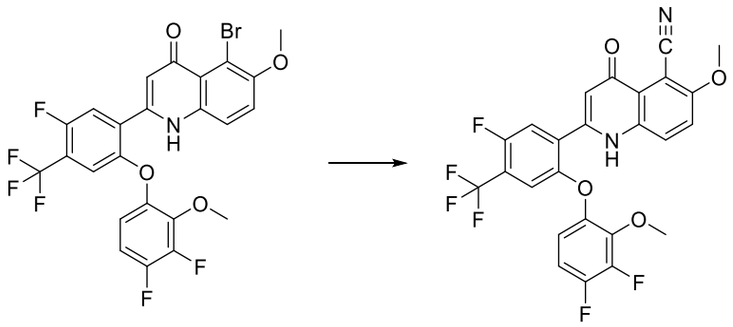
N-(2-Acetil-4-metoxi-fenil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (638 mg, 1.24 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se trató con $FeCl_3$ (205 mg, 1.27 mmol) seguido de NBS (453 mg, 2.54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 1 h. La mezcla se trató después con concentración de metanol (5 ml). La purificación sobre sílice (12 g de sílice, 0-20 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó *N*-(2-acetil-3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (548 mg, 74 %). ESI-MS *m/z* calc. 591.01, encontrada 592.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 9.4, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H).

Etapa 4: 5-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona



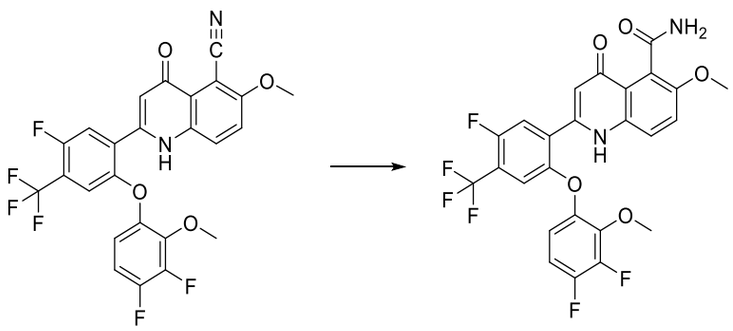
N-(2-Acetil-3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (90 mg, 0.15 mmol) en dioxano (10 ml) se trató con *terc*-butóxido de potasio (46 mg, 0.41 mmol) y se calentó a 120 °C en nitrógeno durante 27 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación sobre sílice (12 g de sílice, 25-50 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 5-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona (66 mg, 76 %). ESI-MS *m/z* calc. 573.00, encontrada 574.2 $(M+1)^+$.

Etapa 5: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo



Una solución de 5-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona (250 mg, 0.435 mmol) en NMP (3 ml) se desgasificó con ciclos de nitrógeno/vacío antes de la adición de dicianozinc (130 mg, 1.11 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (75 mg, 0.065 mmol). La mezcla se agitó a 140 °C en nitrógeno durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC (C18, CH_3CN/0.1 % de gradiente de hidróxido de amonio) proporcionó 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo (156.5 mg, 69 %). ESI-MS *m/z* calc. 520.09, encontrada 521.1 $(M+1)^+$.

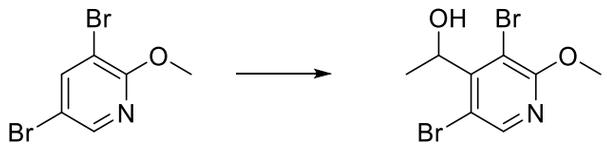
Etapa 6: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida (163)



2-[2-(3,4-Difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo (156.5 mg, 0.3007 mmol) en tolueno (3,5 ml) se trató con TFA (2 ml, 26 mmol) y se calentó a 80 °C (expuesto a aire) durante 3 h antes de concentrarse y purificarse mediante HPLC (C18, CH_3CN/0.1 % de gradiente de hidróxido de amonio) para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida (sal de trifluoroacetato) (23.5 mg, 12 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 9.8, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, J = 1.2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 538.10, encontrada 539.2 $(M+1)^+$.

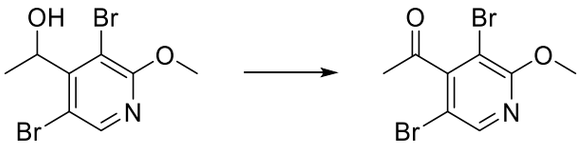
2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-1,7-naftiridin-5-carboxamida (164)

Etapa 1: 1-(3,5-dibromo-2-metoxi-4-piridil)etanol



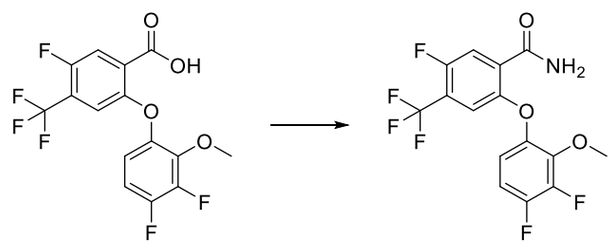
n-BuLi (4 ml de 2.5 M en hexanos, 10 mmol) se añadió a una solución de diisopropilamina (1.08 g, 1.5 ml, 10.7 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C. La reacción se agitó durante 30 min, después se añadió lentamente 3,5-dibromo-2-metoxi-piridina (2.0 g, 7.5 mmol) en THF (20 ml). Después de 30 minutos, se añadió acetaldehído (1.2 g, 1.5 ml, 26.8 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(3,5-dibromo-2-metoxi-4-piridil)etanol (2.05 g, 62 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 5.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Etapa 2: 1-(3,5-dibromo-2-metoxi-4-piridil)etanona



A una solución de 1-(3,5-dibromo-2-metoxi-4-piridil)etanol (2.0 g, 4.5 mmol) y 1-(3,5-dibromo-2-metoxi-4-piridil)etanol (405 mg, 0.912 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C se añadió el periodinano de Dess Martin (3.5 g, 8.3 mmol) en porciones. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con DCM para dar 1-(3,5-dibromo-2-metoxi-4-piridil)etanona como un aceite incoloro que se solidificó de pie. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 306.88, encontrada 307.85 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida

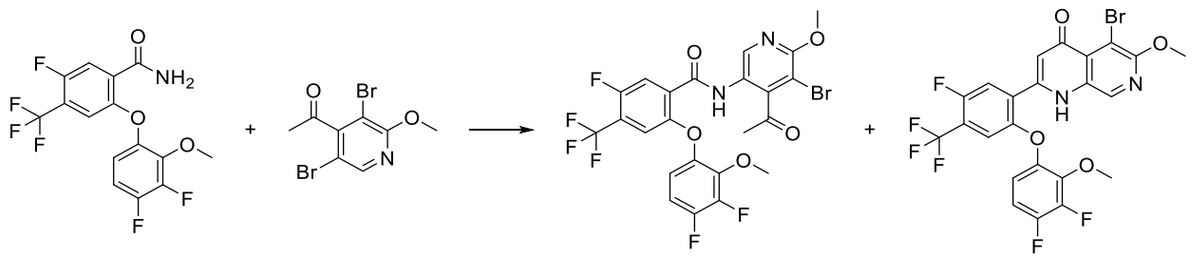


A una solución de ácido 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (601 mg, 1.64 mmol) en 2-MeTHF (10 ml) y DMF (5 µl, 0.065 mmol) se añadió dicloruro de oxalilo (280 µl, 3.21 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró *al vacío*. El residuo crudo se disolvió en 2-MeTHF (5 ml) y se añadió a una solución de hidróxido de amonio (2 ml de 28 % p/v, 16 mmol) en 2-MeTHF (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (30 ml) y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo adicional (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre

sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (545 mg, 91 %). ESI-MS *m/z* calc. 365.05, encontrada 366.4 $(M+1)^+$; 364.4 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).

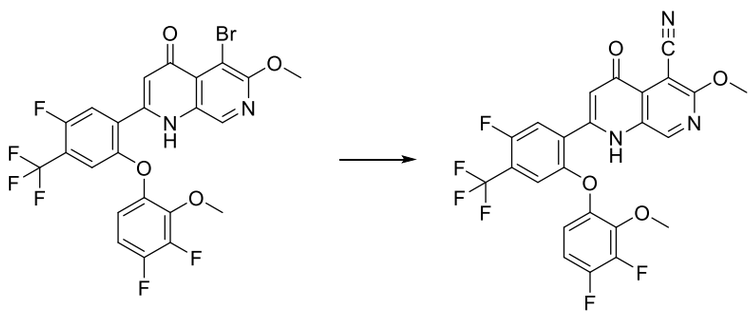
Etapa 4: *N*-(4-acetil-5-bromo-6-metoxi-3-piridil)-2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida

5-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona



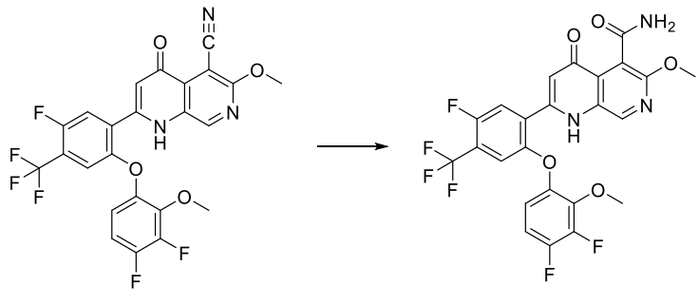
Una solución de 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (200 mg, 0.547 mmol), 1-(3,5-dibromo-2-metoxi-4-piridil)etanona (260 mg, 0.589 mmol), carbonato de cesio (400 mg, 1.23 mmol) en tolueno (5 ml) se desgasificó durante 5 min. Se añadió una solución premezclada de Pd_2dba_3 (5 mg, 0.02 mmol) y XantPhos (11 mg, 0.019 mmol) en tolueno desgasificado (0.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó después a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, 10-60 % de CH_3CN/agua cada uno con 0.1 % de hidróxido de amonio) proporcionó el producto ciclado 5-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona. ESI-MS *m/z* calc. 574.00, encontrada 574.91 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 6.98-6.85 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

Etapa 5: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-1,7-naftiridin-5-carbonitrilo



2-[2-(3,4-Difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-1,7-naftiridin-5-carbonitrilo se preparó a partir de 5-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 163, etapa 5. ESI-MS *m/z* calc. 521.08, encontrada 521.99 $(M+1)^+$.

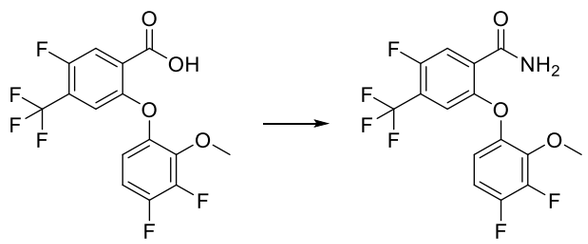
Etapa 6: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-1,7-naftiridin-5-carboxamida (164)



A una solución de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-1,7-naftiridin-5-carbonitrilo (47 mg, 0.062 mmol) y carbonato de potasio (30 mg, 0.22 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió lentamente peróxido de hidrógeno acuoso (150 µl de 35 % p/p, 0.600 mmol) a 10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, 5-60 % de acetonitrilo/agua, ambos 0.1 % que contenían 0.1 % de hidróxido de amonio) proporcionó 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-1,7-naftiridin-5-carboxamida (164, 10.2 mg, 30 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 539.09, encontrada 539.99 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68-6.93 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -63.0 (d, *J* = 12.9 Hz, 3F), -123.0 (s, 1F), -141.6 (s, 1F), -153.8 (s, 1F).

2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo- 1*H*-1,7-naftiridin-5-carboxamida (165)

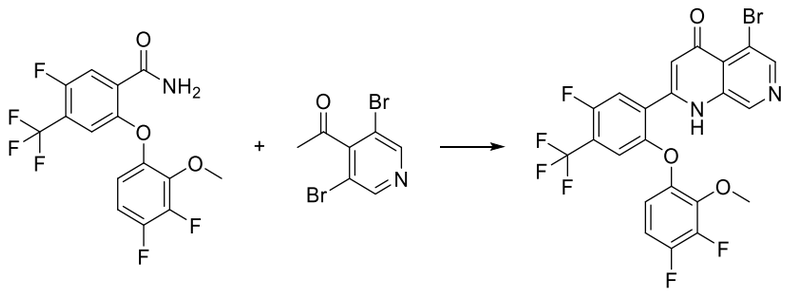
Etapa 1: 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida



A una solución de ácido 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico (601 mg, 1.64 mmol) en 2-MeTHF (10 ml) y DMF (5 µl, 0.06 mmol) a 0 °C se añadió dicloruro de oxalilo (280 µl, 3.21 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min y después se concentró. El residuo se disolvió en 2-MeTHF (5 ml) y se añadió a una solución de hidróxido de amonio (2 ml de 28 % p/v, 15.98 mmol) en 2-MeTHF (5 ml) a 0 °C La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (545 mg,

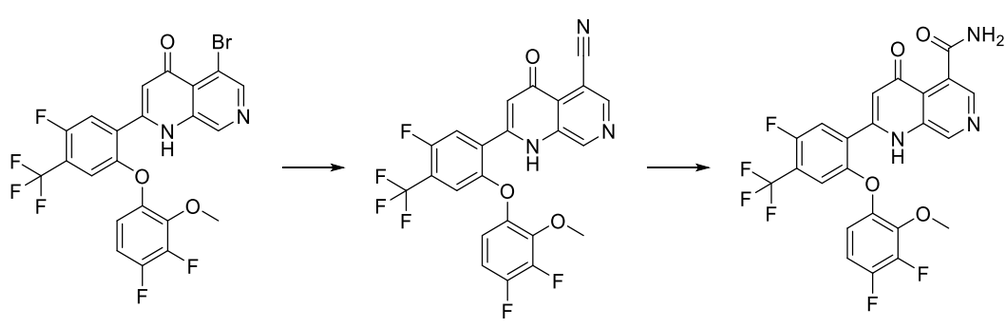
91 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 365.05, encontrada 366.4 $(M+1)^+$; 364.4 $(M-1)^-$.

Etapa 2: 5-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil] -1*H*-1,7-naftiridin-4-ona



Una suspensión de 2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (632 mg, 1.65 mmol) en tolueno (5 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos y después se agregó 1-(3,5-dibromo-4-piridil)etanona (307 mg, 1.10 mmol), Pd_2dba_3 (101 mg, 0.110 mmol), Xantphos (127 mg, 0.220 mmol) y carbonato de cesio (1.08 g, 3.31 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C en argón durante 3 h, después se agitó a temperatura ambiente en argón durante 4 días. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 5-80 % de acetonitrilo/agua cada uno que contiene 0.1 % de hidróxido de amonio) para proporcionar 5-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (74 mg, 12 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.94 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 543.99, encontrada 543.0 $(M-1)^-$.

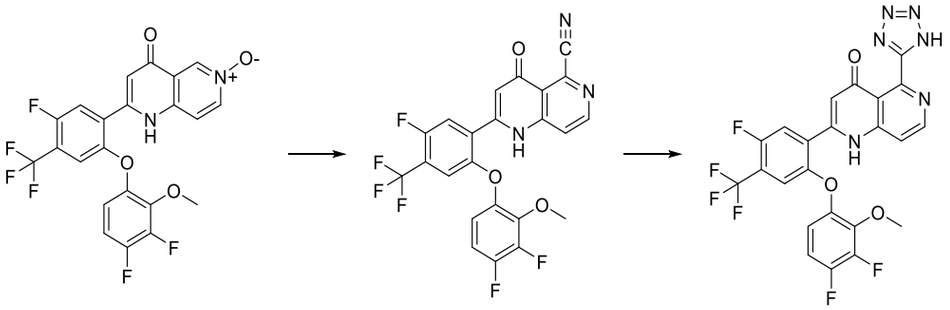
Etapa 3: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo- 1*H*-1,7-naftiridin-5-carbonitrilo



5-Bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (74 mg, 0.1289 mmol) se disolvió en DMF desgasificado (1.5 ml). Se añadió cianuro de zinc (20 mg, 0,17 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol) y la mezcla se agitó en radiación de microondas a 110 °C durante 90 min. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional, y las capas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 2-[2-(3,4-difluoro-

2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,7-naftiridin-5-carbonitrilo (30 mg, 47 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 491.07, encontrada 492.08 $(M+1)^+$. El producto se convirtió a 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo- 1*H*-1,7-naftiridin-5-carboxamida mediante el uso de las condiciones encontradas en el Ejemplo 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (149). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.01-6.61 (m, 3H), 3.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 509.08, encontrada 510.06 (M+1)+.

2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (166)



Etapa 1: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo

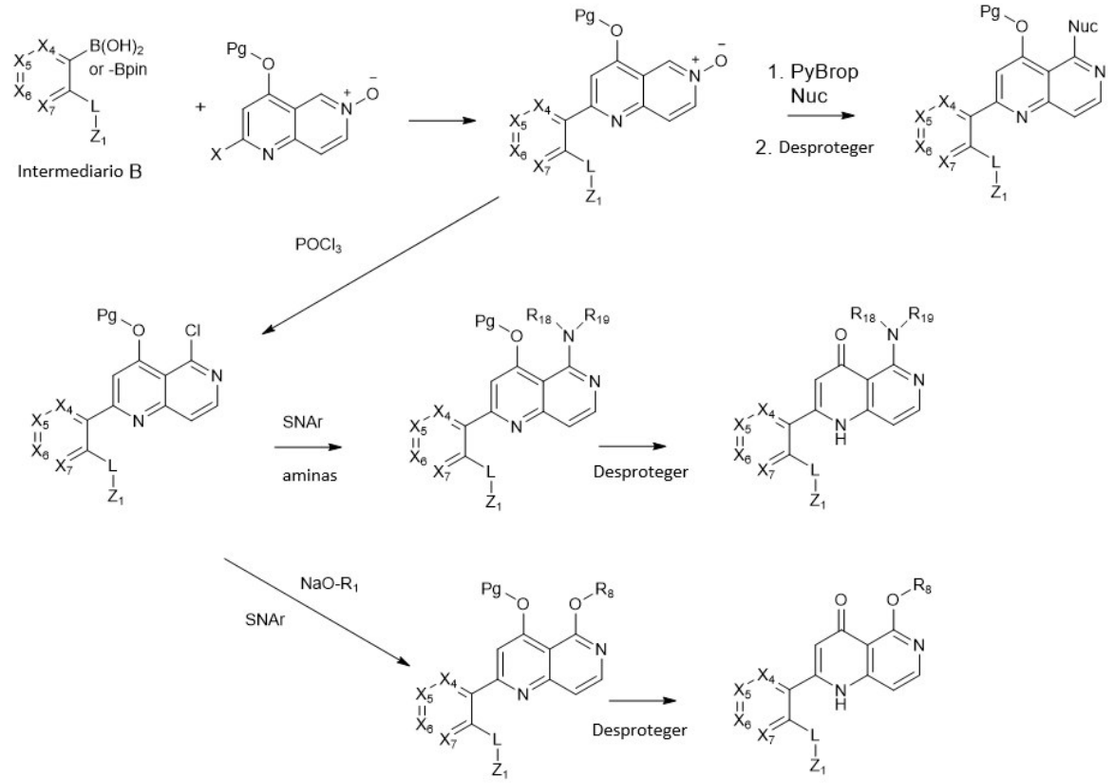
A una solución agitadora de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-oxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona (975 mg, 2.021 mmol) en DCM (25 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, se añadió trimetilsililformonitrilo (2 ml, 15 mmol) seguido de TEA (3 ml, 22 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 60 minutos antes de inactivarse mediante la adición de 10 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice, 0-100 % de 3:1 de acetato de etilo/gradiente de etanol en heptano) permitió 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (650 mg, 65 %). ESI-MS *m/z* calc. 491.07, encontrada 492.2 $(M+1)^+$; 490.2 (M-1).

Etapa 2: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

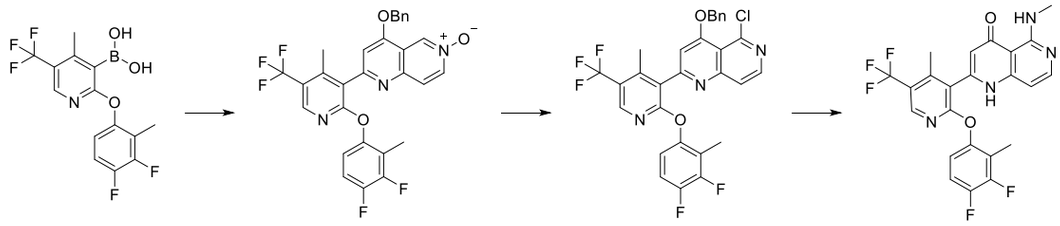
Una solución desgasificada de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (50 mg, 0.10 mmol), NaN_3 (10 mg, 0.15 mmol) y $ZnCl_2$ (15 mg, 0.11 mmol) en *n*-propanol (600 µl) se agitó a 100 °C durante 80 min. La mezcla se purificó directamente mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, 0-100 % de 3:1 de acetato de etilo/gradiente de etanol en heptano) para producir 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-

5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (7.7 mg, 14 %). ESI-MS *m/z* calc. 534.09, encontrada 535.2 $(M+1)^+$; 533.2 $(M-1)^-$.

Ejemplo 6



2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(metilamino)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (167)



Etapa 1: 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io

Una mezcla de ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (6.66 g, 16.7 mmol), 4-benciloxi-2-cloro-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (5.4 g, 18.5 mmol), SPhos Pd G3 (1.5 g, 1.9 mmol) y fosfato de potasio (15 g, 71 mmol) en dioxano (90 ml) y agua (9 ml) se desgasificó durante 5 min y se agitó en atmósfera de nitrógeno a 75 °C durante 1.5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/heptanos 0-100 %) proporcionó 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (7.35 g, 80 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 7.5,

2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 5H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.78 - 6.69 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -60.71 (s, 3F), -137.95 (d, *J* = 21.8 Hz, 1F), -140.67 (d, *J* = 21.8 Hz, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 553.14, encontrada 554.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina

Una solución de 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (4.9 g, 8.8 mmol) y trietilamina (2.5 ml, 18 mmol) en diclorometano (40 ml) se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de oxalilo gota a gota (2.2 g, 1.5 m, 17.2 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se coevaporó dos veces con DCM (100 ml). La purificación mediante cromatografía en fase inversa (C18, 5-100 % de CH_3CN/agua con 0.1 % de ácido fórmico) proporcionó 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina (3.02 g, 60 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 571.11, encontrada 572.2 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(metilamino)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (167)

Una mezcla de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina (50 mg, 0.087 mmol) y metanamina en etanol (165 mg, 1.75 mmol) se calentó a 60 °C durante 1 hora en un vial sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DMSO (500 ul), se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl) para proporcionar 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-metil-1,6-naftiridin-5-amina. El intermediario protegido con bencilo y 10 % de Pd/C (19 mg, 0.018 mmol) se agitó en etanol (1 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl) para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(metilamino)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (167, 5.1 mg, 12 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 476.13, encontrada 477.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

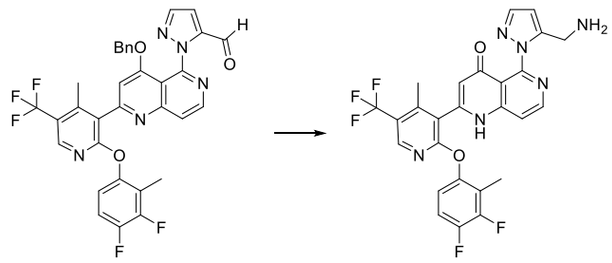
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga como el Compuesto 167 mediante el uso del nucleófilo de amina apropiado y el Intermediario B.

Tabla 4

Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
168	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(dimetilamino)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	490.43; 491.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.18 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).
169	5-amino-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	462.37; 463.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.36 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).
170	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)amino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	534.48; 535.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.27 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.48 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.52 (s, 6H).
171	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(tetrahidropiran-3-ilamino)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	546.49; 547.3	
172	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1,4-oxazepan-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	546.49; 547.3	
173	5-[(3aS,6aR)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il]-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	558.5; 559.3	
174	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	546.49; 547.3	
175	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	554.47; 555.3	
176	(3S)-1-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]pirrolidina-3-carboxamida	559.49; 560.3	
177	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	559.53; 560.3	
178	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[(5-oxopirrolidin-3-il)metilamino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	559.49; 560	
179	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(3-hidroxiazetidin-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	518.44; 519.3	
180	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[[(1S,2R)-2-hidroxiciclopentil]amino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	546.49; 547.3	

Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
181	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	545.5; 546.3	
182	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	573.56; 574.4	
183	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[4-(1-etilpropil)piperazin-1-il]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	601.61; 602.4	
184	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	559.53; 560.3	
185	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[(3-hidroxiciclobutil)-metil-amino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	546.49; 547.3	
186	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	559.53; 560.3	
187	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[5-(hidroximetil)pirazol-1-il]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	543.13; 544.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 - 8.33 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.14 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.81 - 6.61 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.50 (m, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)
188	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)etilamino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	552.16; 551.3 $(M-1)^-$	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.20 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 3.51 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H)

5-[5-(aminometil)pirazol-1-il]-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (189)



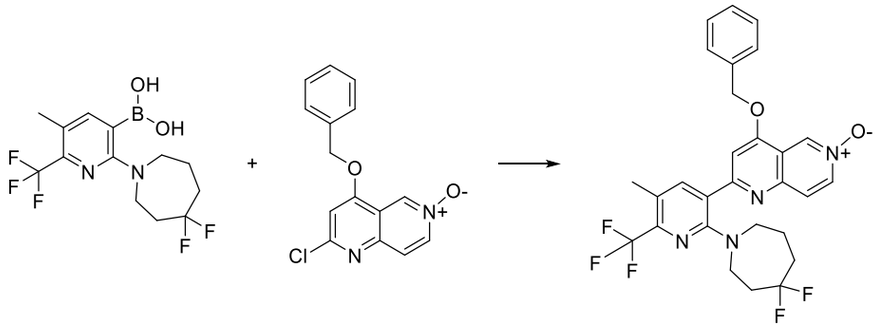
Una solución de metanol (0.5 ml) de 2-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-il]pirazol-3-carbaldehído (9.2 mg, 0.015 mmol) se trató con acetato de amonio (47 mg, 0.61 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1.1 mg, 0.018 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con metanol (0.5 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC (1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl). El intermediario resultante protegido con bencilo se disolvió en etanol (0.5 ml) y se agitó con Pd/C (3 mg) en atmósfera de hidrógeno durante 30 min. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de

formiato de amonio) para proporcionar la sal de formiato 5-[5-(aminometil)pirazol-1-il]-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (1.9 mg, 22 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.13 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.48 (m, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 542.15, encontrada 543.4 $(M+1)^+$.

2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (190)

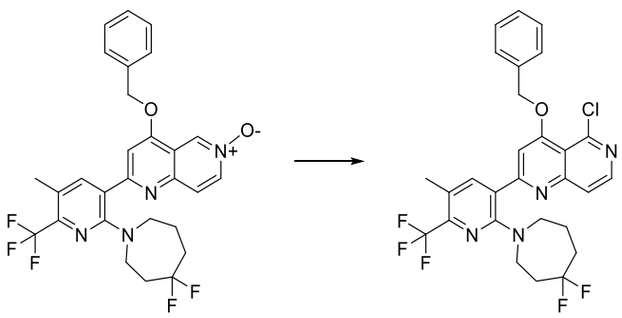
5-cloro-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (191)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io



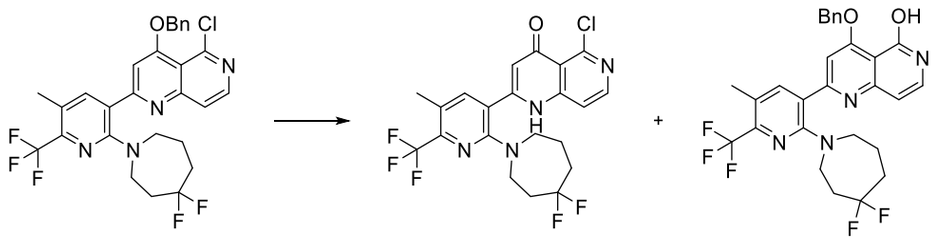
4-Benciloxi-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io se preparó mediante el uso de intermediarios adecuados en un procedimiento análogo al usado en la síntesis del compuesto 167. ESI-MS *m/z* calc. 544.19, encontrada 545.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J*= 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 7.84 (s , 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.33 (m, 3H), 7.29 (s , 1H), 5.52 (s , 2H), 2.76 (t, *J*= 6.1Hz, 2H), 2.53 (s , 0H), 2.36 (q, *J*= 2.2 Hz, 3H), 2.22 (s , 4H), 1.83 (q, *J*= 14.4, 10.1 Hz, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 2H) ppm.

Etapa 2: 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina



4-Benciloxi-5-cloro-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina se preparó a partir de 4-benciloxi-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 13, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 562.16, encontrada 563.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.32 min.

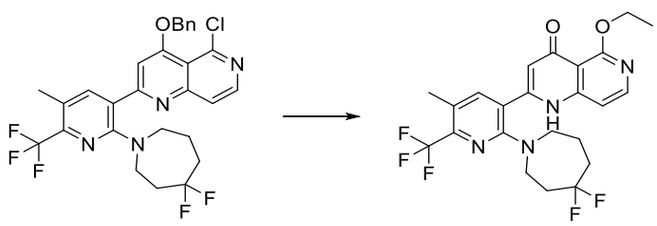
Etapa 3: 5-cloro-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (Compuesto 191) y 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (Compuesto 159)



A una mezcla de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina (25 mg, 0.036 mmol), carbonato de potasio (15 mg, 0.11 mmol) y etanol (400 µl) se añadió 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina (25 mg, 0.0355 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para proporcionar 5-cloro-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (191, 2.1 mg, 13 %), ESI-MS *m/z* calc. 472.11, encontrada 473.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.3 min., ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.63 (dd, *J* = 5.4, 2.8 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.40 (q, *J* = 2.1 Hz, 4H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.77 (m, 2H). 4-Benciloxi-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-ol también se aisló (4 mg, 21 %). ESI-MS *m/z* calc. 544.19, encontrada 545.3 $(M+1)^+$.

El intermediario protegido con bencilo y Pd/C (1 mg) se agitó en metanol (2 ml) durante 16 h en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC (C18, 15-60 % de acetonitrilo/5 mM de HCl) para proporcionar 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (159). ESI-MS *m/z* calc. 454.14, encontrada 455.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.31 min. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.17 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.41 (q, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.32 (td, *J* = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.80 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H).

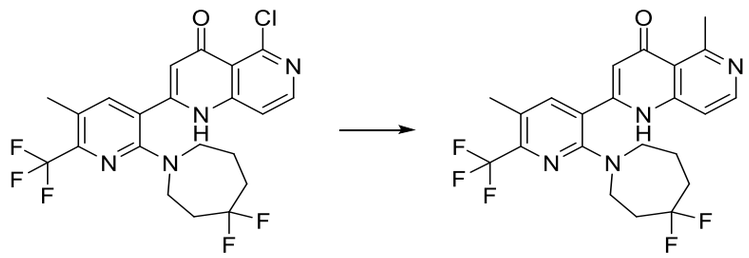
2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-etoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (192)



A una solución de etanol (50 µl, 0.8563 mmol) en THF (360 µl) en baño de hielo se añadió NaH (25 mg, 0.63 mmol). La mezcla se eliminó de baño de hielo y se dejó agitar a temperatura ambiente.

Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una solución de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina (30 mg, 0.043 mmol) en THF (240 µl). La reacción se agitó a 40 °C durante 16 h. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, 10-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó 4-benciloxi-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-etoxi-1,6-naftiridina (3.6 mg, 15 %). ESI-MS *m/z* calc. 572.22, encontrada 573.3 $(M+1)^+$. El intermediario protegido con bencilo se disolvió en metanol (400 µl) y se agitó con Pd/C (5 mg) en atmósfera de hidrógeno durante 30 min. La filtración y purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-etoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (1.9 mg, 62 %). ESI-MS *m/z* calc. 482.17, encontrada 483.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.56 (q, *J* = 7.0, 6.1 Hz, 4H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 2.40 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.80 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

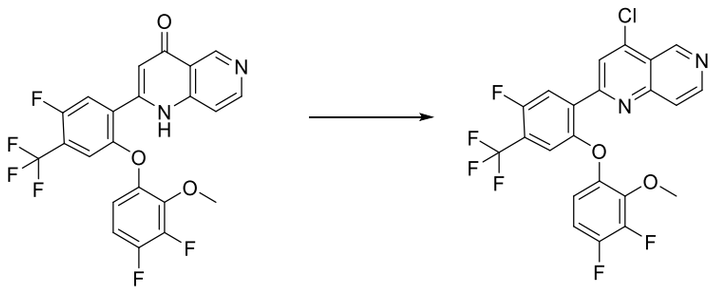
2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (193)



Se disolvió una mezcla de 5-cloro-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (191, etapa 2), trimetilalumano (2.5 µl, 0.026 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5.5 mg, 0,0048 mmol) en dioxano seco (0.5 ml) se sometió a reflujo durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-5-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (2.2 mg, 19 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 452.16, encontrada 453.19 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (qd, *J* = 10.2, 5.1 Hz, 2H), 1.92 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.80 (p, *J* = 6.1 Hz, 2H).

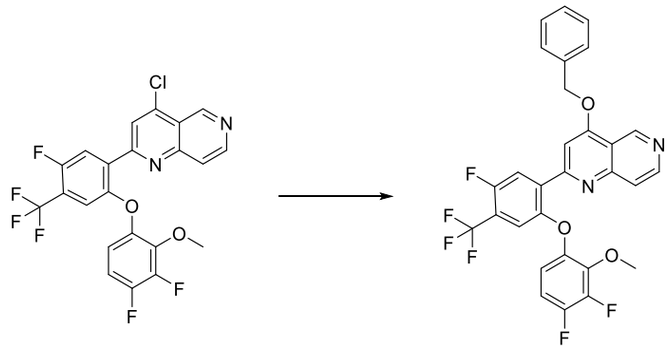
2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)etilamino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (188)

Etapa 1: 4-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina



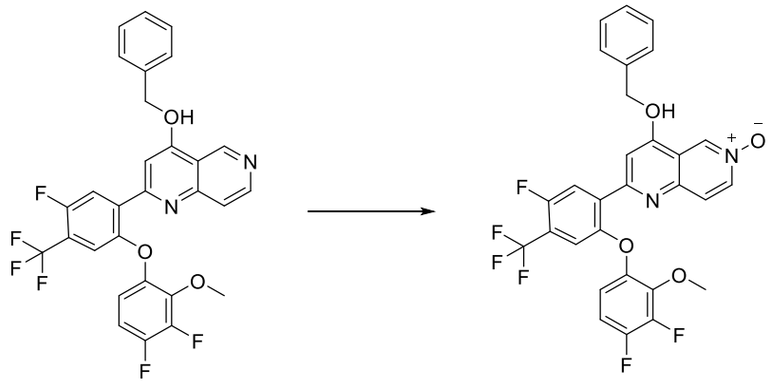
El 4-Cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina se preparó a partir de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (141) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 6, etapa 1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.65 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 8.93 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, *J*= 10.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*= 5.8, 0.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 7.20 (td, *J*= 9.8, 8.4 Hz, 1H), 7.10 (ddd, *J*= 9.4, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 3.83 (d, *J*= 1.4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 484.04, encontrada 485.0 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina



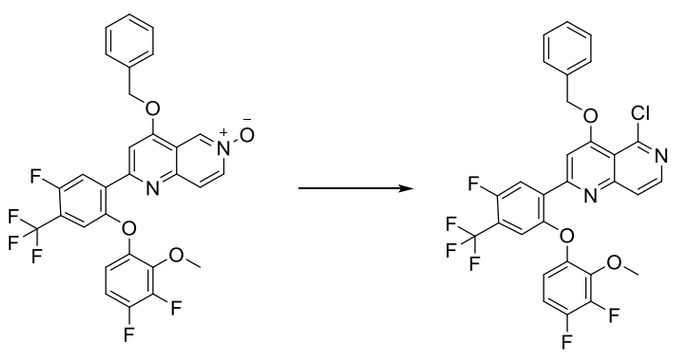
El 4-Benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina se preparó a partir de 4-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina y alcohol bencílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario A - 4, etapa 1 mediante el uso de THF como el solvente. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 8.81 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*= 10.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J*= 5.9, 0.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (td, *J*= 9.7, 8.5 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J*= 9.3, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.76 (d, *J*= 1.4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 556.12, encontrada 557.2 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io



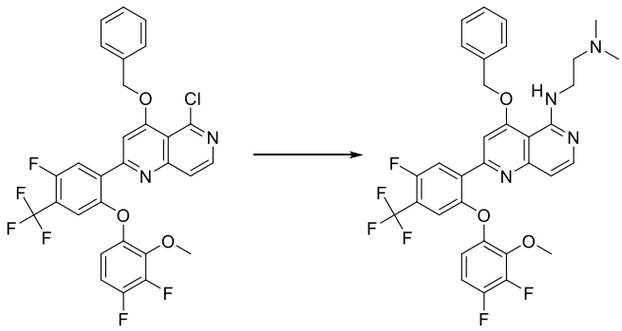
El 4-Benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io se preparó a partir de 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario A - 4, etapa 2.. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (dd, *J*= 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J*= 7.3, 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*= 10.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*= 7.3, 0.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.27 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.03 (ddd, *J*= 9.3, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.74 (d, *J*= 1.3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 572.12, encontrada 573.1 $(M+1)^+$.

Etapa 4: 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina



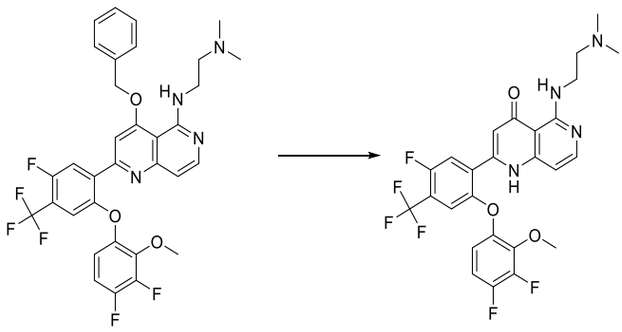
El 4-Benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina se preparó a partir de 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 13, etapa 2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*= 10.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 4H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 7.04 (ddd, *J*= 9.3, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.75 (d, *J*= 1.3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 590.08, encontrada 591.2 $(M+1)^+$.

Etapa 5: *N*-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-*N*',*N*'-dimetil-etano-1,2-diamina



Se añadió *N*',*N*'-dimetiletano-1,2-diamina (28 µl, 0.26 mmol) a una solución de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina (30 mg, 0.051 mmol) en NMP (0.7 ml) y la mezcla se agitó en un vial sellado a 100 °C durante 40 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (5 ml), agua (5 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar *N*-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-*N*',*N*'-dimetil-etano-1,2-diamina (35 mg, 107 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 642.21, encontrada 643.2 $(M+1)^+$.

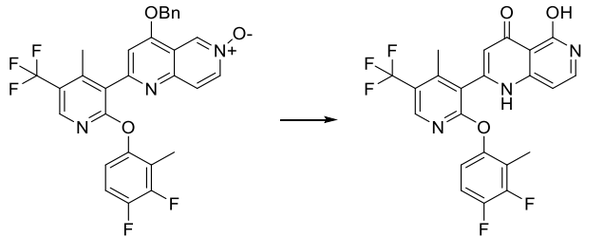
Etapa 6: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)etilamino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (188)



Una mezcla de *N*-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]-*N*',*N*'-dimetil-etano-1,2-diamina (35 mg, 0.055 mmol) y 5 % de Pd/C (23 mg, 0.011 mmol) se agitó durante 2 min en atmósfera de hidrógeno. La filtración y la purificación mediante HPLC proporcionaron 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)etilamino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (188, 12 mg, 40 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 7.99 (d, *J*= 10.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.32 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.20 (q, *J*= 9.4 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.48 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.79 (d, *J*= 1.1 Hz, 3H), 3.51 (q, *J*= 6.1 Hz, 2H), 2.45 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 552.16, encontrada 551.3 $(M-1)^-$.

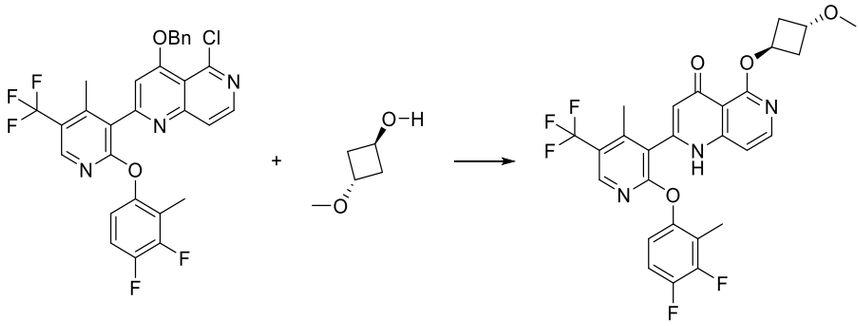
Ejemplo 7

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (194)



Una mezcla de 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (100 mg, 0.181 mmol), amoníaco en dioxano (542 µl de 0.5 M, 0.27 mmol), DIPEA (118 µl, 0.678 mmol) y hexafluorofosfato de bromo(tripirrolidin-1-il)fosfonio (110 mg, 0.236 mmol) en diclorometano (1 ml) se agitó en un vial de microondas sellado a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 17 h. La mezcla se diluyó con metanol (2 ml), se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl) para proporcionar 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-ol. ESI-MS *m/z* calc. 553.14, encontrada 554.0 $(M+1)^+$. El intermediario protegido con bencilo se disolvió en etanol (2 ml) y se agitó con 10 % de Pd/C (39 mg, 0.037 mmol) en una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl) para proporcionar clorhidrato de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (13 mg, 14 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 463.10, encontrada 464.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.87 (m, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H).

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(3-metoxiciclobutoxi)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (isómero trans) (195)

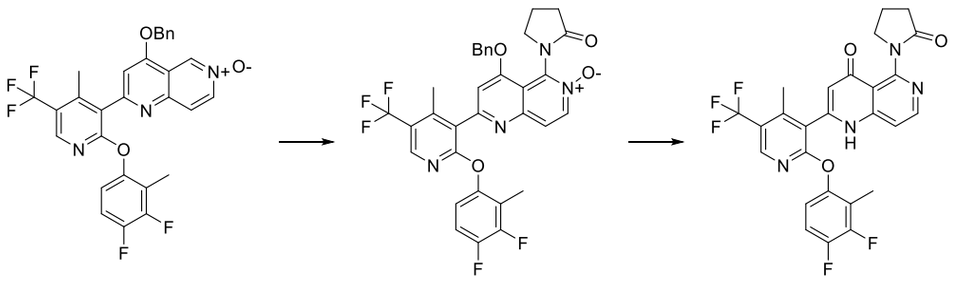


A una solución agitadora de 3-metoxiciclobutanol (isómero trans, 9 mg, 0.09 mmol) en THF a 0 °C en nitrógeno se añadió hidruro de sodio (0.7 mg, 0.03 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se trató lentamente con una solución de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina (20 mg, 0.029 mmol) en THF (1 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h y después se inactivó con agua. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC (C18, 30-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(3-metoxiciclobutoxi)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (1.2 mg, 8 %). El intermediario se disolvió en metanol (2 ml) y se agitó con 10 % de Pd/C (8 mg) en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó

mediante HPLC (C18, 30-70 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(3-metoxiciclobutoxi)-1H-1,6-naftiridin-4-ona (isómero trans). ESI-MS *m/z* calc. 547.15, encontrada 548.0 $(M+1)^+$.

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (196)

Etapa 1: 1-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io-5-il]pirrolidin-2-ona

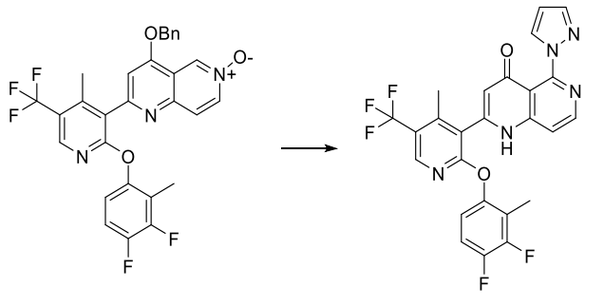


Un vial se cargó con 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (100 mg, 0.181 mmol), pirrolidin-2-ona (41 µl, 0.54 mmol), acetato de cobre (II) (4 mg, 0.02 mmol), carbonato de plata (I) (100 mg, 0.363 mmol) y tolueno (1 ml). El vial se tapó, se purgó con nitrógeno, y la mezcla se calentó a 120 °C durante 12 h. La mezcla enfriada se diluyó con metanol (2 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC (1-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl) para proporcionar 1-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io-5-il]pirrolidin-2-ona (35 mg, 30 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 636.18, encontrada 637.1 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

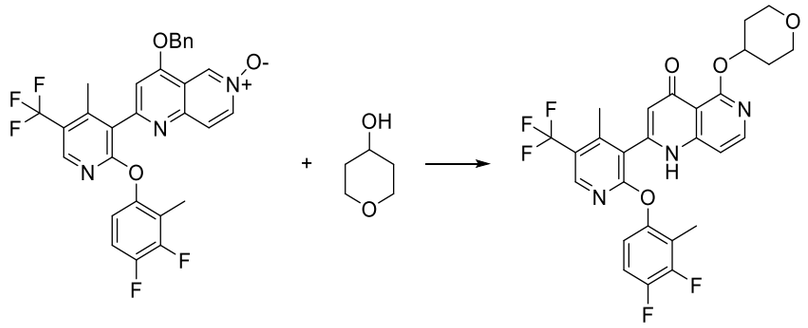
Una mezcla de 1-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io-5-il]pirrolidin-2-ona (30 mg, 0.047 mmol), NH_4Cl (4 mg, 0.075 mmol) y zinc (16 mg, 0,25 mmol) en THF (300 µl) y agua (30 µl) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo (200 ml). El filtrado se concentró para proporcionar 1-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-il]pirrolidin-2-ona. El intermediario protegido con bencilo se disolvió en etanol (600 µl) y se agitó con 10 % de Pd/C (1 mg, 0.009 mmol) en atmósfera de hidrógeno durante 30 min. La filtración y purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, 0-1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó clorhidrato de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (10 mg, 37 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 530.14, encontrada 531.0 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 1H), 7.35 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.92 - 3.73 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 5H), 2.27 - 2.09 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-pirazol-1-il-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (197)



Una mezcla de 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (100 mg, 0,181 mmol), 1*H*-pirazol (19 mg, 0.281 mmol), DIPEA (118 µl, 0.678 mmol) y bromo(tripirrolidin-1-il)fosfonio (hexafluoruro de fósforo) (110 mg, 0.236 mmol) en diclorometano (1 ml) se agitó en un vial sellado en nitrógeno a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se diluyó con metanol (2 ml), se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para proporcionar 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-pirazol-1-il-1,6-naftiridina (61 mg, 56 %). El intermediario protegido con bencilo se disolvió en etanol (2 ml) y se agitó con 10 % de Pd/C (4 mg, 0.04 mmol) en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La filtración y purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-pirazol-1-il-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (19 mg, 20 %). ESI-MS *m/z* calc. 513.12, encontrada 514.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 1H), 7.36 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-tetrahidropiran-4-iloxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (198)

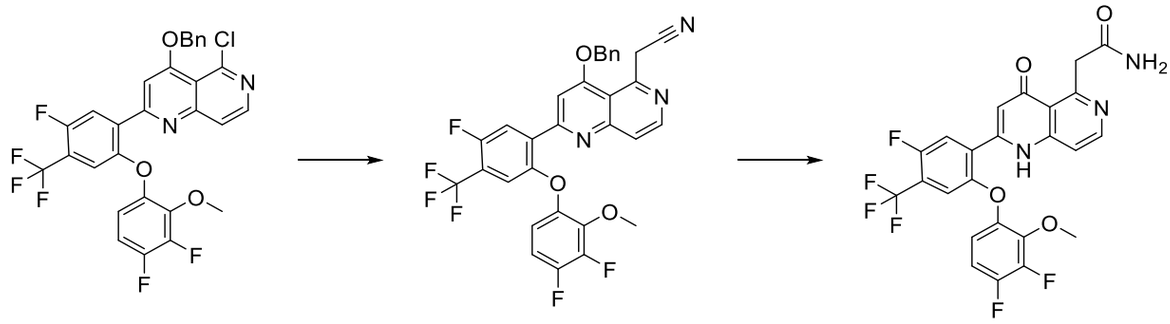


A una solución de 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (50 mg, 0.090 mmol) en DCM (0.5 ml) se añadió tetrahidropiran-4-ol (28 mg, 0.27 mmol), carbonato de sodio (30 mg, 0.28 mmol), tamices moleculares de 3 Å y bromo(tripirrolidin-1-il)fosfonio (hexafluoruro de fósforo) (60 mg, 0.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadieron carbonato de sodio adicional (30 mg, 0.28 mmol) y bromo(tripirrolidin-1-il)fosfonio (ion de hexafluoruro de fósforo) (60 mg, 0.13 mmol) y se

continuó agitando durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se disolvió en DMSO y se filtró. La purificación mediante HPLC (C18, 30-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-tetrahidropiran-4-iloxi-1,6-naftiridina (5.5 mg, 9 %). ESI-MS *m/z* calc. 637.2, encontrada 368.0 $(M+1)^+$. El intermediario protegido con bencilo se agitó con 10 % de Pd/C (5 mg) en metanol (2 ml) en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La filtración y purificación mediante HPLC (C18, 30-70 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-tetrahidropiran-4-iloxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (1.7 mg, 3 %). ESI-MS *m/z* calc. 547.15, encontrada 548.0 $(M+1)^+$.

Ejemplo 8

2-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]acetamida (199)



Etapa 1: 2-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]acetonitrilo

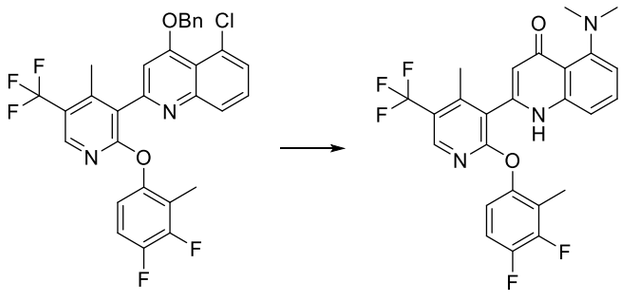
Se añadió *n*-BuLi (70 µl de 2.5 M, 0.1750 mmol) a una solución de acetonitrilo anhidro (10 µl, 0.19 mmol) en THF (0.5 ml) enfriado a -78 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura. Después de 10 minutos, esta solución se añadió gota a gota a una solución de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina (188, etapa 4. 50 mg, 0.085 mmol) en THF (1 ml), se enfrió a -78 °C y la solución resultante se agitó a esta temperatura. Después de 2 horas, en un matraz separado, se añadió *n*-BuLi (70 µl de 2.5 M, 0.18 mmol) a una solución de acetonitrilo (10 µl, 0.19 mmol) en THF (1 ml) enfriado a -78 °C y la mezcla se agitó durante 15 min a esta temperatura. La mezcla se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C y se agitó a esta temperatura. Después de 20 minutos, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (2 ml), seguido de la adición de agua (5 ml). La suspensión permitió que se calentara a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el producto crudo 2-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]acetonitrilo (53.00 mg, 105 %) como una espuma amarilla pegajosa. ESI-MS *m/z* calc. 595.49, encontrada 596.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]acetamida (199)

Se añadió el catalizador de Ghaffar-Parkins (2.7 mg, 0.0063 mmol) a una solución de 2-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]acetonitrilo (38 mg, 0.064 mmol) en etanol (1.6 ml) y agua (0.4 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 130 min, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. La mezcla se disolvió en etanol (1.5 ml) y se agitó con 5 % de Pd/C (27 mg) en atmósfera de hidrógeno durante 20 min. La mezcla se filtró, concentró y resuspendió en etanol (1.5 ml) y acetato de etilo (1 ml). Se añadió 5 % de Pd/C (31 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 45 min. La mezcla se filtró, el filtro se lavó con acetato de etilo y se concentró. La purificación mediante HPLC proporcionó 2-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]acetamida (199, 12 mg, 35 %) como sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.20 (td, J = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.79 (d, J = 1.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -60.23 (d, J = 12.7 Hz), -121.90 (d, J = 13.4 Hz), -139.87, -152.09 (d, J = 21.3 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 523.10, encontrada 524.0 $(M+1)^+$.

Ejemplo 9

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(dimetilamino)-1*H*-quinolin-4-ona (200)



Una mezcla de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]quinolina (35 mg, 0.061 mmol), *N*-metilmetanamina (100 µl de 2 M, 0.2 mmol), Xantphos (5 mg, 0.009 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4.8 mg, 0.0052 mmol) se agitó a 100 °C en nitrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (10-60 % de acetonitrilo/5 mM de HCl)) para proporcionar 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*,*N*-dimetil-quinolin-5-amina. El intermediario protegido con bencilo se agitó con Pd/C (5 mg) en metanol (2 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La filtración y purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, acetonitrilo 5-50 %/HCl 5 mM) proporcionó 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(dimetilamino)-1*H*-quinolin-4-ona (200, 1.3 mg, 4 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.13 - 7.80 (m, 3H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.25, -139.10, -141.37. ESI-MS *m/z* calc. 489.15, encontrada 490.3 $(M+1)^+$.

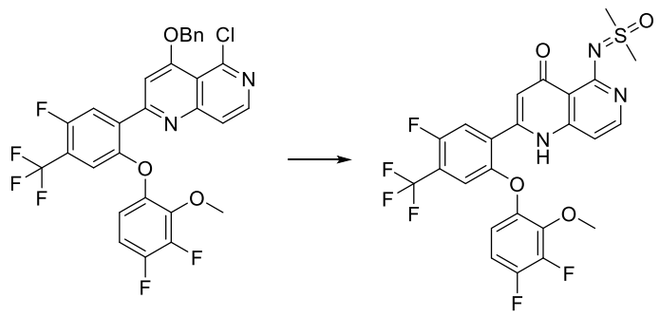
Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis del Compuesto 200 mediante el uso de la amina apropiada. Los compuestos 202, 203 y 204 se sintetizaron mediante el uso de la urea o acetamida y carbonato de cesio apropiadas como la base.

Tabla 5

Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
201	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(metilamino)-1*H*-quinolin-4-ona	475.41; 476.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).
202	*N*-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]acetamida	523.38; 524.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.79 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H).
203	1-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]-3-metil-urea	519.133; 520.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 12.18 (s, 1H), 9.45 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.82 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (d, J = 2.0 Hz, 3H).
204	[2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]urea	505.12; 506.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 12.55 (s, 1H), 12.09 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

Ejemplo 10

2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[[dimetil(oxo)-λ6-sulfanilideno]amino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (205)



4-Benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina (52 mg, 0,088 mmol), dimetil sulfoximida (17 mg, 0.18 mmol) y *t*ButilXPhos Pd G3 (7 mg, 0.009 mmol) se añadieron a un vial de tapa rosca y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se añadieron THF dispersado con nitrógeno (550 µl) y base de fosfaceno P_2-Et (Aldrich #79417, 88 µl, 0.27 mmol) y la mezcla se roció durante 1 min con nitrógeno. El vial se selló y la mezcla se agitó a

50 °C durante 50 min en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con 50 % de cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, acetato de etilo/heptano 0-100 %) proporcionó [4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridin-5-il]imino-dimetil-oxo-λ6-sulfano (45 mg, 79 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.94 (ddd, J = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.83 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.37 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 647.13, encontrada 648.4 $(M+1)^+$. El intermediario protegido con bencilo se agitó con 5 % de Pd/C (29 mg, 0.014 mmol) en etanol rociado con hidrógeno en atmósfera de hidrógeno durante 20 min a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 47-95 % de acetonitrilo/agua que contiene 0.1 % de hidróxido de amonio) para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[[dimetil(oxo)-λ6-sulfanilideno]amino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (205, 39 mg, 79 %). ESI-MS *m/z* calc. 557.08, encontrada 558.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.00 (td, J = 9.6, 8.2 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 9.3, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.65 (s, 6H). ^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -63.08, -123.29, -142.01, -153.91.

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el uso de un método similar al descrito en la síntesis del Compuesto 205 mediante el uso de 1-imino-1-oxo-1,4-tiazinano-4-carboxilato de *terc*-butilo. La desprotección de Boc seguida de la aminación reductora proporcionó 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[(4-metil-1-oxo-1,4-tiazinan-1-ilideno)amino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona.

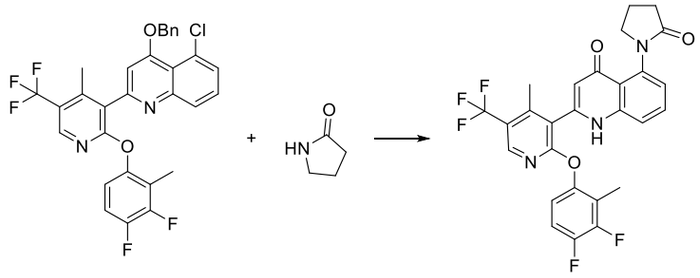
Tabla 6

Ejemplo Núm.	**Nombre del compuesto**	**MW y encontrado $[M+H]^+$**	**RMN (desplazamientos en ppm)**
206	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[(1-oxo-1,4-tiazinan-1-ilideno)amino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	598.11; 599.1	

Ejemplo Núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
207	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-[(4-metil-1-oxo-1,4-tiazinan-1-ilideno)amino]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	612.13; 613.1	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 9.8, 8.6 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.85 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.79 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)

Acoplamiento Buchwald Cross

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1*H*-quinolin-4-ona (208)



Una mezcla de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]quinolina (50 mg, 0.088 mmol), pirrolidin-2-ona (15 mg, 0.18 mmol), Xantphos (10 mg, 0.017 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0.009 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (25 mg, 0.26 mmol) en vial de microondas se purgó con nitrógeno. Se añadió tolueno (1.0 ml) y la mezcla se calentó a 110 ºC durante 16 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC (C18, 40-80 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para producir 1-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-quinolil]pirrolidin-2-ona. El intermediario protegido con bencilo se disolvió en metanol (2 ml) y se agitó con 10 % de Pd/C (5 mg) en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DMSO (1 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC (columna C18, 30-70 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1*H*-quinolin-4-ona (5.4 mg, 6 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 2.02 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.30, -139.24, -141.60. ESI-MS *m/z* calc. 529.14, encontrada 530.0 $(M+1)^+$.

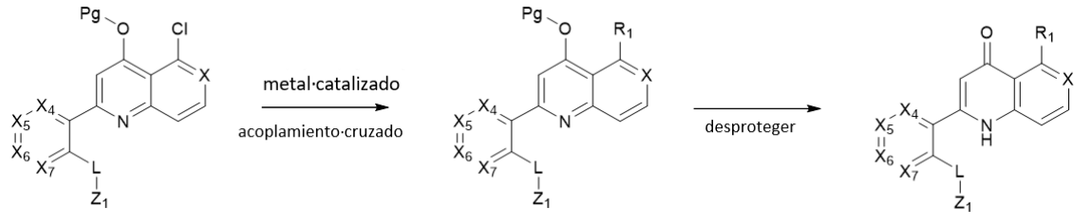
Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el uso de un método similar al descrito en 208 mediante el uso de la amina apropiada. El compuesto 202 se sintetizó mediante el uso de condiciones

análogas de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina (188 etapa 4) y acetamida, pero mediante el uso de carbonato de cesio como base.

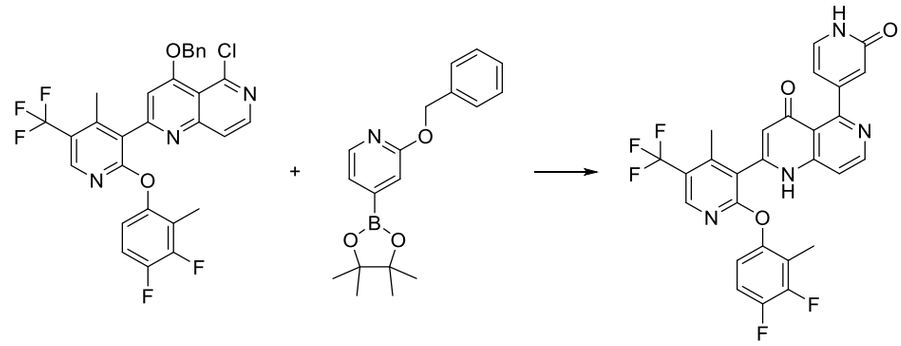
Tabla 7

Ejemplo Núm.	**Nombre del compuesto**	**MW y encontrado $[M+H]^+$**	**RMN (desplazamientos en ppm)**
202	*N*-[2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]acetamida	523.38; 524.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H).

Esquema general para la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metal



2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-oxo-1*H*-piridin-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (211)

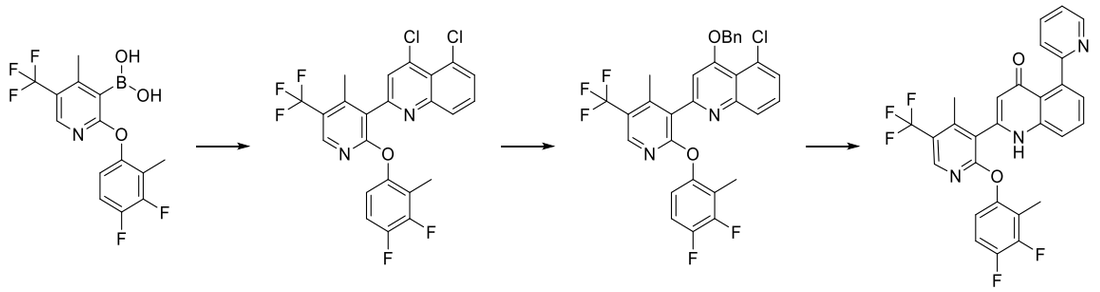


Una mezcla de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina (50 mg, 0.087 mmol), 2-benciloxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (35 mg, 0.11 mmol), $PdCl_2$(dtbpf) (11 mg, 0.017 mmol) y fosfato de potasio (56 mg, 0.26 mmol) en dioxano (1 ml) y agua (250 µl) se roció con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h, después se purificó directamente mediante cromatografía de columna de gel de sílice (1-100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 4-benciloxi-5-(2-benciloxi-4-piridil)-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina. El intermediario protegido con bencilo se disolvió en etanol y se agitó con 10 % de Pd/C (19 mg, 0.018 mmol) en atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La filtración y purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-oxo-1*H*-piridin-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (21 mg, 44 %). ESI-MS *m/z* calc. 540.44, encontrada 541

$(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.42 - 6.22 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-piridil)-1*H*-quinolin-4-ona (212)

Etapa 1: 4,5-dicloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]quinolina



Una mezcla de 2,4,5-tricloroquinolina (100 mg, 0.430 mmol), ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (150 mg, 0.428 mmol), carbonato de potasio (148 mg, 1.07 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0.026 mmol) en THF (2.5 ml) y agua (0.5 ml) se desgasificó durante 2 min después se selló y se agitó en nitrógeno a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró para eliminar el solvente orgánico después se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de acetato de etilo en hexanos proporcionó 4,5-dicloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]quinolina (115 mg, 54 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.75 (dt, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.08 - 6.93 (m, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06 (t, J = 2.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.69, -138.06 (dd, J = 21.0, 8.4 Hz), -140.78 (ddd, J = 21.3, 9.7, 4.2 Hz). ESI-MS *m/z* calc. 498.03, encontrada 499.0 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]quinolina

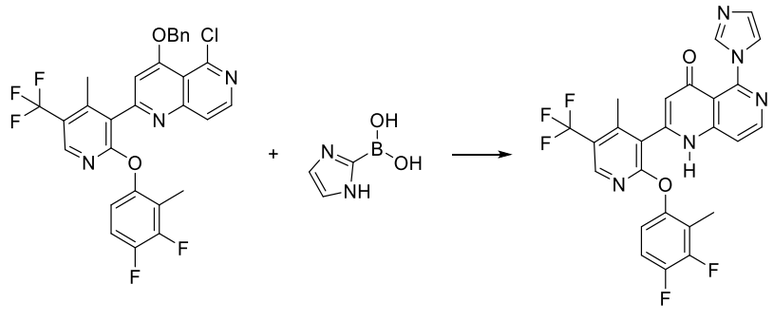
Se añadió hidruro de sodio (114 mg, 4.75 mmol) al alcohol bencílico (400 µl, 3.87 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min después a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla resultante se añadió lentamente a una solución agitadora de 4,5-dicloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]quinolina (1.45 g, 2.90 mmol) en THF (10 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h después se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]quinolina (614 mg, 33 %). ESI-MS *m/z* calc. 570.11, encontrada 571.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.39

(t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.18, -139.46 (dd, *J* = 22.5, 8.9 Hz), -141.88 (ddd, *J* = 22.0, 10.1, 4.0 Hz).

Etapa 3: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-piridil)-1*H*-quinolin-4-ona

Una mezcla de 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]quinolina (40 mg, 0.07 mmol), tributil(2-piridil)estanano (39 mg, 0.11 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg, 0.007 mmol) en tolueno (1 ml) se purgó con nitrógeno durante 1 min, se tapó y se agitó a 110 °C durante 16 h. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, 40-80 % de acetonitrilo/5 mM de HCl durante 15 min) proporcionó el intermediario protegido con bencilo. El intermediario se disolvió en metanol (2 ml) y se agitó con 10 % de Pd/C (5 mg) en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC (C18, 20-80 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-piridil)-1*H*-quinolin-4-ona (22 mg, 60 %). ESI-MS *m/z* calc. 523.13, encontrada 524.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-imidazol-1-il-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (213)



Un vial que contiene 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina (100 mg, 0.175 mmol), clorhidrato de ácido 1*H*-imidazol-2-ilborónico (55 mg, 0.37 mmol), XPhos Pd G3 (45 mg, 0.053 mmol) y carbonato de potasio (75 mg, 0.54 mmol) se selló y se enjuagó con nitrógeno durante 2 min. Se añadió etanol (900 µl) y la mezcla se calentó durante 1 h a 100 °C. La purificación mediante el uso de cromatografía de fase inversa (C18, 1-100 % de CH_3CN/5 mM de HCl durante 20 min) proporcionó clorhidrato de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-imidazol-1-il-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (4.6 mg, 5 %). ESI-MS *m/z* calc. 513.12, encontrada 514.6 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.40 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 2.1, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.50 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el uso de métodos análogos a los descritos para 212 o 211 mediante el uso del arilo o cloruro de heteroarilo o arilo apropiado y los organostananos o ácido borónico protegidos apropiadamente.

Tabla 8

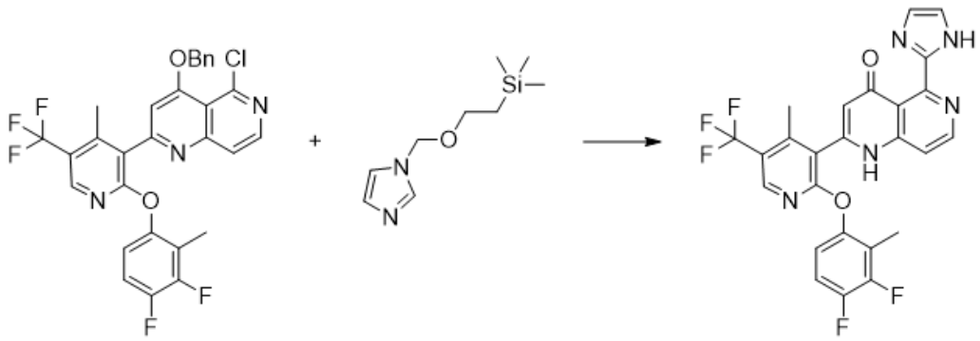
Ejemplo Núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
214	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1-metilpirazol-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	527.45; 528.0	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 - 8.41 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.87 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
215	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(6-oxo-1*H*-piridin-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	540.44; 541.0	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.66 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).
216	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	554.47; 555.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.1, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).
217	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(6-metoxi-2-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	554.47; 555.7	
218	2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-(1-metilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	546.42; 547.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H).
219	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	541.47; 542.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
220	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1,4-dimetilpirazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	541.47; 542.84	
221	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1,5-dimetiltriazol-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	542.46; 543.83	
222	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-	529.42; 530.35	

Ejemplo Núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
	piridil]-5-(1-metiltetrazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona		
223	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	542.46; 543.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
224	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	528.43; 529.55	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (app s, 2H), 7.78 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.52 - 2.47 (m, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
225	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(3-metoxi-2-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	554.47; 555.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.6, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
226	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(3-metil-2-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	538.47; 539.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.50 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
227	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	528.43; 529.42	
228	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[1-(metoximetil)tetrazol-5-il]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	559.45; 560.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
229	2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	494.58; 495.52	
230	2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-5-(1-metilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	480.55; 481.88	
231	2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	495.57; 496.51	
232	2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-5-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	481.54; 482.48	
233	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-(1,4-dimetilimidazol-2-	557.56; 558.74	

Ejemplo Núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
	il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (isómero cis)		
234	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-(1-metilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (isómero cis)	543.53; 544.60	
235	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (isómero cis)	558.55; 559.68	
236	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (isómero cis)	544.52; 545.76	
237	2-[6-(3,3-difluorociclobutil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-5-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (isómero cis)	558.55; 559.79	
238	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-oxazol-2-il-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	514.4; 515.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.14 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
239	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1-metilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	527.45; 528.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).
240	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	524.44; 525.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.68 (td, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).
241	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-metilpirazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	527.45; 528.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).
242	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-pirimidin-2-il-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	525.43; 526.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 8.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.13 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (ddd, *J* = 9.1, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.49

Ejemplo Núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
			(d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).
243	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-metilpirazol-3-il)-1*H*-quinolin-4-ona	526.46; 527.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).
244	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-pirimidin-2-il-1*H*-quinolin-4-ona	524.44; 525.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).
245	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-tetrahidropiran-2-il-1*H*-quinolin-4-ona	530.49; 531.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.90 - 5.79 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.82 (s, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.20 - 1.02 (m, 1H).
246	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-oxazol-2-il-1*H*-quinolin-4-ona	513.42; 514.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).
247	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(2-metiltetrazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	529.42; 530.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.1, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.51 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).
248	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-[1-(metoximetil)imidazol-2-il]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	557.47; 558.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 9.1, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).
249	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(4-metilimidazol-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	527.14; 528.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (250)



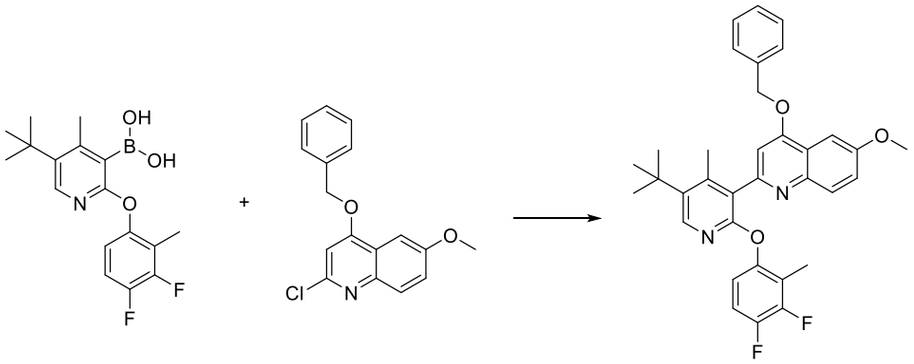
Una solución de 2-(imidazol-1-ilmetoxi)etil-trimetil-silano (102 mg, 0.514 mmol) en THF (6 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno se trató con *n*-BuLi (240 µl de 2.5 M en hexanos, 0.60 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 min. La solución se trató después gota a gota con una solución de cloruro de zinc (3.0 ml de 0.5 M, 1.5 mmol) en THF. Un vial con tapón separado que contiene 4-benciloxi-5-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridina (100 mg, 0.175 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (16 mg, 0.018 mmol) y XPhos (16 mg, 0.034 mmol) se purgó con nitrógeno. Se añadió THF (1.5 ml) a través de una jeringa y la mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 10 min. A la mezcla se añadió la solución de zincato anterior (2 ml, 0.33 eq) mediante jeringa en una única porción. La mezcla se agitó vigorosamente a 60 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con DMSO (500 ul), se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl) para proporcionar 2-[[2-[4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-il]imidazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (20 mg, 5 %). El sólido se disolvió en etanol (10 ml), se trató con 4 M de HCl acuoso (10 ml) y se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-100 % de CH_3CN/5 mM de HCl durante 20 min) para proporcionar clorhidrato de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-5-(1H-imidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (4.5 mg, 2 %). ESI-MS *m/z* calc. 513.12, encontrada 514.4 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.14 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.50 (q, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H).

Ejemplo 11

Bromination del anillo A y reacción de acoplamiento

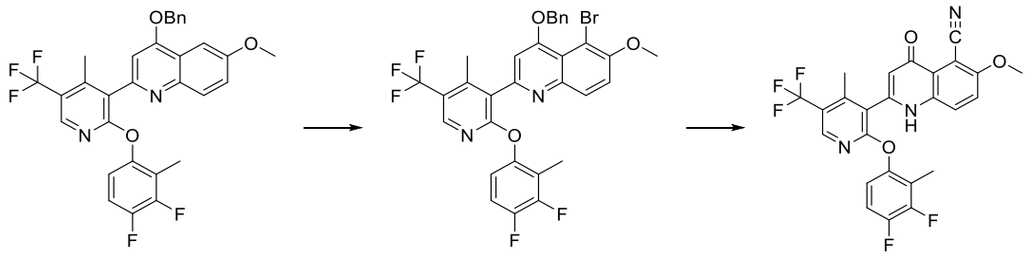
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo (251)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-quinolina



Un vial de vidrio se cargó con 4-benciloxi-2-cloro-6-metoxi-quinolina (200 mg, 0.561 mmol), ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (230 mg, 0.663 mmol), $PdCl_2$(dtbpf) (55 mg, 0.084 mmol) y fosfato de potasio (360 mg, 1.70 mmol). A continuación se añadieron dioxano (5 ml) y agua (3 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min con nitrógeno. El vial se selló y la mezcla se agitó en nitrógeno a 60 °C durante 1 h. A temperatura ambiente, se añadió ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (230 mg, 0.663 mmol), $PdCl_2$(dtbpf) (55 mg, 0.084 mmol) y fosfato de potasio (360 mg, 1.70 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 90 °C. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/hexanos durante 30 min) para proporcionar 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-quinolina (181 mg, 57 %); ESI-MS *m/z* calc. 566.16, encontrada 567.0 $(M+1)^+$.

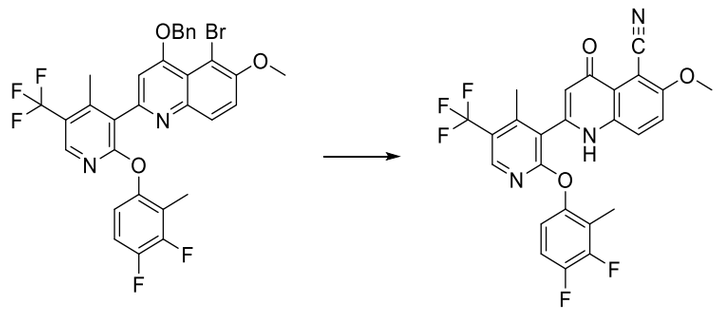
Etapa 2: 4-benciloxi-5-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-quinolina



Se añadió N-bromo-succinimida (115 mg, 0.646 mmol) a una solución de 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-quinolina (180 mg, 0.318 mmol) en DMF (4 ml) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC (C18, 10-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl durante 25 minutos) para producir 4-benciloxi-5-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-quinolina (sal de clorhidrato) (105 mg, 48 %) como un aceite amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 644.07, encontrada 645.0 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 0.87 min.

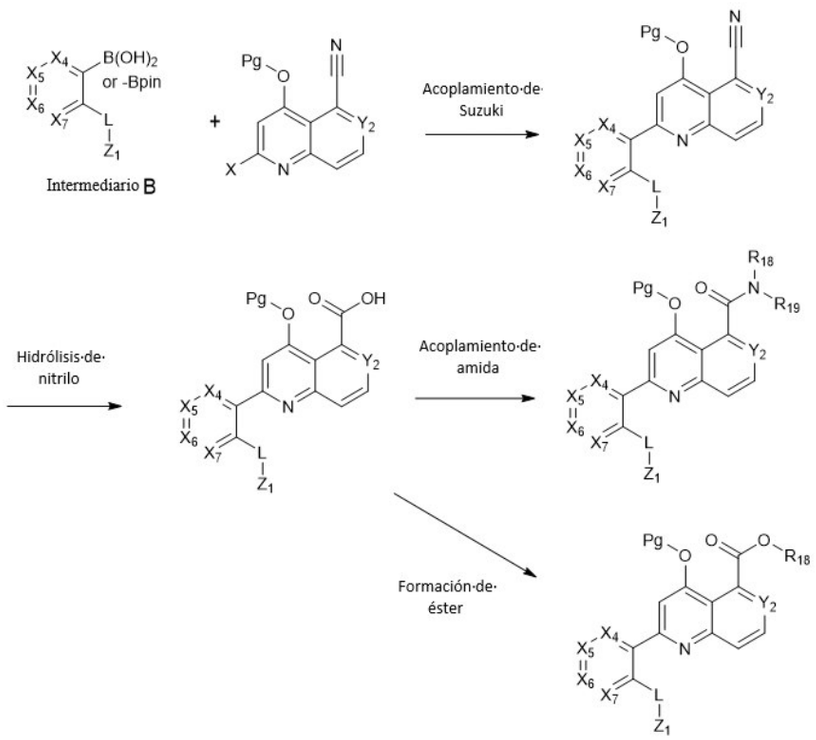
Etapa 3: 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-quinolina-5-carbonitrilo

2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo (251)



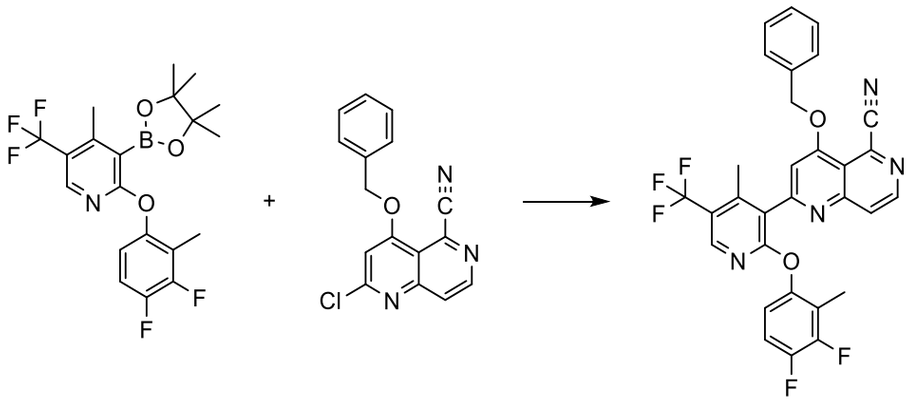
Una mezcla de 4-benciloxi-5-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-quinolina (sal de clorhidrato) (100 mg, 0.147 mmol) y cianuro de cobre (I) (30 mg, 0.34 mmol) en DMF (2.5 ml) se calentó a 150 °C durante 16 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl durante 30 min) para producir clorhidrato de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-6-metoxi-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo (251, 11.2 mg, 14 %). ESI-MS *m/z* calc. 501.11, encontrada 502.0 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.12 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -62.13, -141.29 (d, *J* = 20.8 Hz), -143.50 (d, *J* = 20.1 Hz).

Ejemplo 12



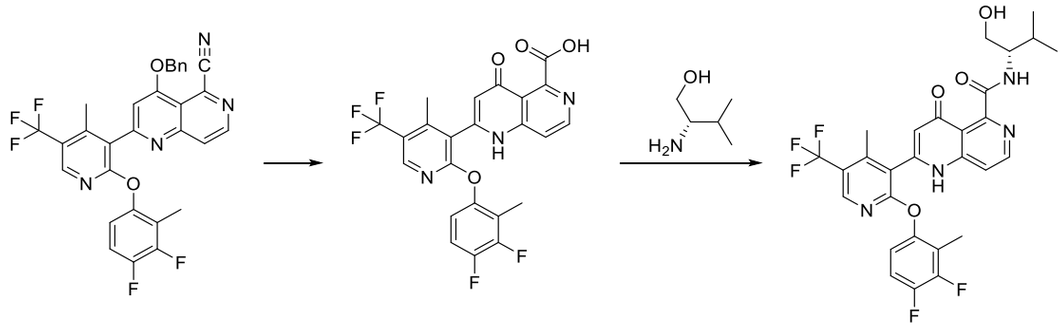
2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (252)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo



Una mezcla de ácido [2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]borónico (1,2 g, 3.5 mmol), 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (1.217 g, 4.115 mmol) y fosfato de potasio (1.957 g, 9.220 mmol) en dioxano (18 ml) se enjuagó con nitrógeno durante 2 min. A esta mezcla se añadió $Pd(dtbpf)Cl_2$ (230 mg, 0.353 mmol) seguido de agua desgasificada (3.6 ml). La mezcla resultante se lavó con nitrógeno durante 30 segundos, se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (20 g de sílice, acetato de etilo/hexanos 0-30 %) proporcionó 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (1.642 g, 84 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (dd, *J*= 5.8, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.24 (dd, *J*= 5.7, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.43 - 7.26 (m, 4H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (d, *J*= 2.0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 562.14, encontrada 563.0 $(M+1)^+$.

Etapa 2: ácido 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico



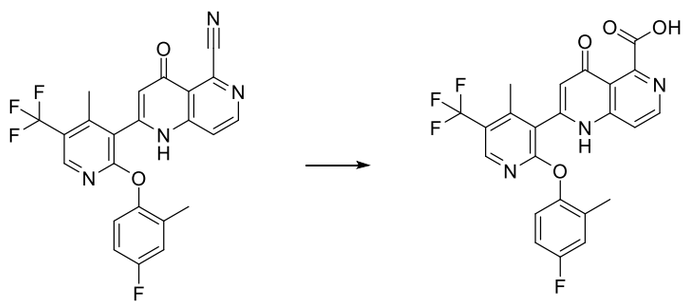
Una solución de 4-benciloxi-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (3.2 g, 5.7 mmol) en etanol (64 ml) y KOH (36 ml de 10 % p/v, 64 mmol) se calentó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El material crudo se absorbió en agua y se trató lentamente con 1 M de HCl hasta que volverse ácido. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x) y DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (1-100 % de acetato de etilo/hexano) seguido de la purificación mediante HPLC (1-50 % de CH_3CN/5 mM de HCl) proporcionó ácido 2-[2-(3,4-

difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico (1.2 g, 43 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 491.09, encontrada 492.0 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (252)

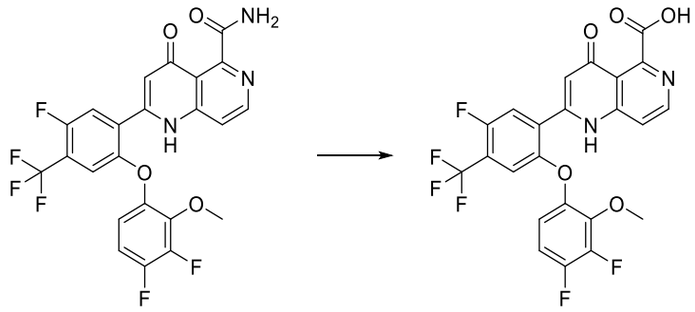
Una mezcla de ácido 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico (20 mg, 0.041 mmol), (2*S*)-2-amino-3-metil-butan-1-ol (5.0 mg, 5.4 µl, 0.049 mmol), HATU (23 mg, 0.061 mmol) y DIEA (21 µl, 0.12 mmol) en NMP (0.5 ml) se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 10-70 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-metil-propil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (252, 8.8 mg, 37 %). ESI-MS *m/z* calc. 576.18, encontrada 577.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.80 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

ácido 2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico (253)



El ácido 2-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico (253) (sal de clorhidrato) puede prepararse a partir de 2-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo en un procedimiento análogo como encontrado en el Compuesto 252, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 473.10, encontrada 474.0 $(M+1)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 2H), 7.08 (td, *J* = 8.5, 3.2 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.28, -117.52.

ácido 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico (254)



2-[2-(3,4-Difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (12 mg, 0.018 mmol) en dioxano (1 ml) y agua (1 ml) se trató con LiOH (22 mg, 0.92 mmol) y se calentó a 110 °C en un tubo sellado durante 30 min. La mezcla se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa (CH_3CN/0.1 % de hidróxido de amonio) y fracciones de producto liofilizadas para proporcionar ácido 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico (254) (sal de amoníaco) (5.8 mg, 60 %). ESI-MS *m/z* calc. 510.07, encontrada 509.1 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.17 (q, *J* = 9.4 Hz, 3H), 6.97 (ddd, *J* = 9.5, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga como el Compuesto 252 mediante el uso de la amina apropiada para la formación de enlaces amida, o del Compuesto de carboxilato 253 mediante el uso de la amina apropiada para la formación de enlaces amida.

Tabla 9

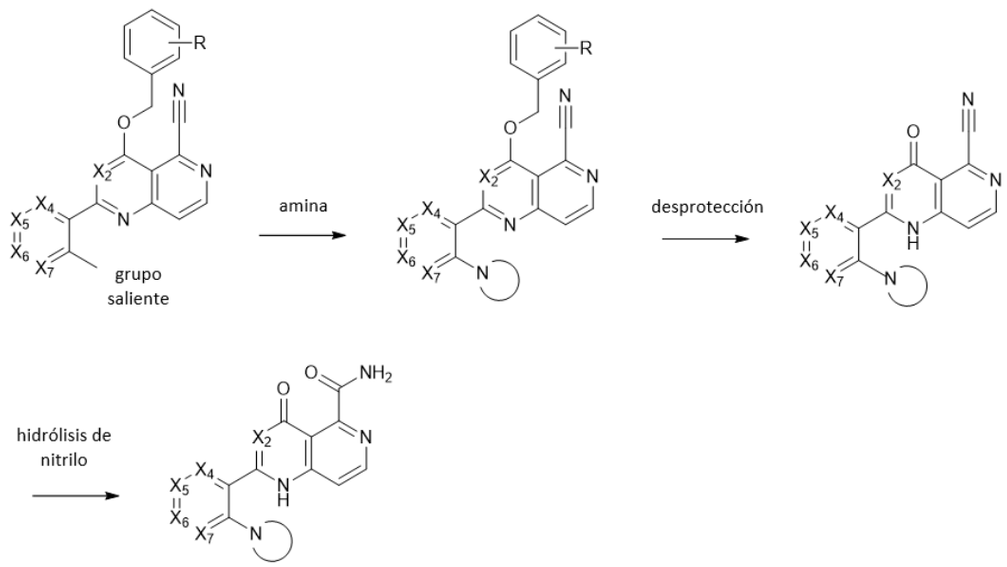
Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
255	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	564.46; 565.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.78 - 3.74 (m, 3H), 3.45 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).
256	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-(3-hidroxibutil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	562.49; 563.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.37 - 3.29 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).
257	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	564.46; 565.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.70 - 8.44 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
258	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	562.49; 563.3	
259	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2,2-dimetil-propil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	590.54; 591.4	
260	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	504.12; 505.8	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.13 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.92 (ddd, *J* = 9.1, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.03 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)
261	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-(3-hidroxi-2-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	583.47; 584.2	
262	*N*-[(1S)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	624.56; 625.4	
263	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1R)-1-(2-hidroxifenil)etil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	610.53; 611.4	
264	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxiindan-1-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	622.54; 623.3	
265	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	640.56; 641.4	
266	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1S)-3-hidroxi-1-fenil-propil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	624.56; 625.3	

Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
267	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil]metil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	602.55; 603.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.93 (dt, J = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 3.35 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.76 - 1.50 (m, 4H), 1.50 - 1.28 (m, 4H), 1.27 - 1.13 (m, 1H).
268	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1R,2S)-2-hidroxiciclopentil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	574.5; 575.3	
269	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1R,2S)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	624.56; 625.3	
270	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	588.53; 589.3	
271	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(1R,2R)-2-hidroxiciclopentil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	574.5; 575.3	
272	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-(3-hidroxiciclobutil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (isómero trans)	560.47; 561.3	
273	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(3R,4S)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	576.47; 577.3	
274	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-[(3S,4R)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	576.47; 577.3	
275	2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-*N*-(2-metoxiciclohexil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	602.55; 603.4	

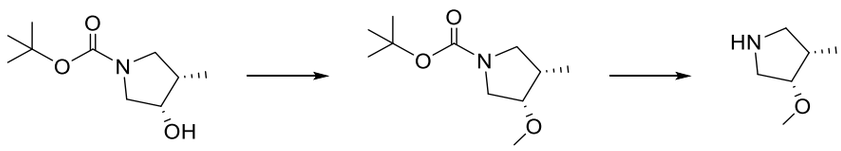
Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
276	N-(2-carbamoil-4-piridil)-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	610.49; 610.9	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 13.1, 6.4 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.14 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 9.1, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.50 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 2.04 (d, J = 2.1 Hz, 3H)

Ejemplo 13



Preparación de aminas

Amina 1: (3S,4S)-3-metoxi-4-metil-pirrolidina



Etapa 1: (3*S*,4*S*)-3-metoxi-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

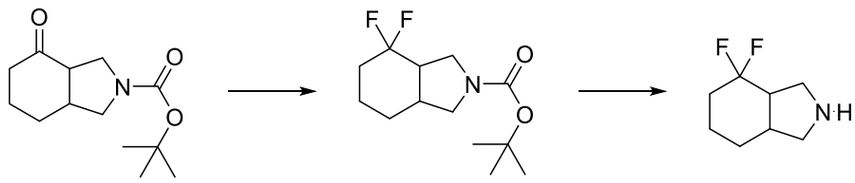
A la solución de (3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.0 g, 14.9 mmol) en THF (6 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió hidruro de sodio (720 mg, 30.0 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min seguido de la adición de yodometano (1.8 ml, 29 mmol). Se dejó elevar la temperatura hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min adicionales. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) proporcionó (3*S*,4*S*)-3-metoxi-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.3 g, 72 %). ESI-MS *m/z* calc. 215.15, encontrada 216.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (td, *J* = 4.5, 2.2

Hz, 1H), 3.49 (td, *J* = 10.3, 9.8, 4.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 3.02 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.11 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

Etapa 2: (3*S*,4*S*)-3-metoxi-4-metil-pirrolidina

A una solución de (3*S*,4*S*)-3-metoxi-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.0 g, 13.9 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (10.4 ml of 4 M, 42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró *al vacío* para proporcionar clorhidrato de (3*S*,4*S*)-3-metoxi-4-metil-pirrolidina hidrato (2.1 g, 89 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.78 (ddd, *J* = 4.9, 3.9, 1.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.38 (m, 2H), 3.36 (s, 4H), 3.01 (tt, *J* = 11.2, 7.1 Hz, 1H), 2.36 (dtd, *J* = 11.5, 7.1, 4.3 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Amina 2: 7,7-difluoro-1,2,3,3a,4,5,6,7a-octahidroisoindol



Etapa 1: 7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo

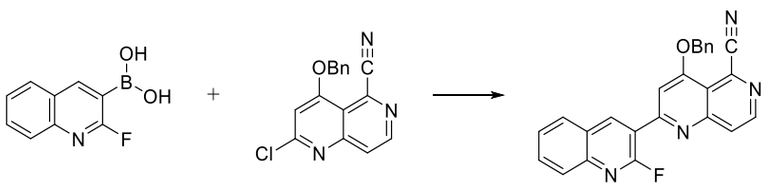
Se añadió lentamente una solución de 7-oxo-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 1.25 mmol) en DCE (4,0 ml) a una solución de Deoxo-Fluor® (411 mg, 1.86 mmol) en DCE (4.0 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente bicarbonato de sodio acuoso saturado. Después de agitar durante 20 minutos, la reacción se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice, 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo. ESI-MS *m/z* calc. 261.15, encontrada 261.962 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 7,7-difluoro-1,2,3,3a,4,5,6,7a-octahidroisoindol

7,7-Difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-carboxilato de *terc*-butilo (1.25 g, 3.83 mmol) se disolvió en una solución de HCl en dioxano (10 ml de 4 M, 40 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 64 h. La reacción se concentró para proporcionar clorhidrato de 7,7-difluoro-1,2,3,3a,4,5,6,7a-octahidroisoindol (1.08 g, 100 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (301 MHz, $CDCl_3$) δ 9.92 (br s, 2H), 3.50-3.05 (m, 4H), 2.83-2.64 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.81-1.63 (m, 4H). ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$) δ -90.8--91.9 (m, 1F), -96.4--97.3 (m, 1F).

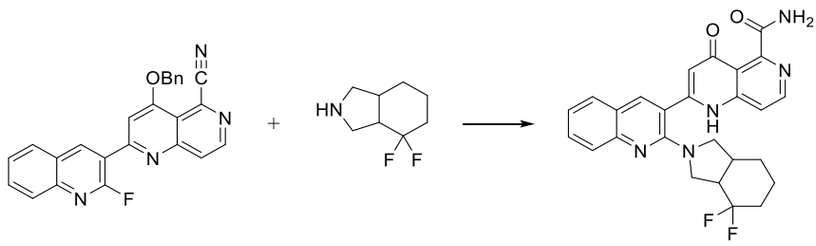
2-[2-(7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (277)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-(2-fluoro-3-quinolil)-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo

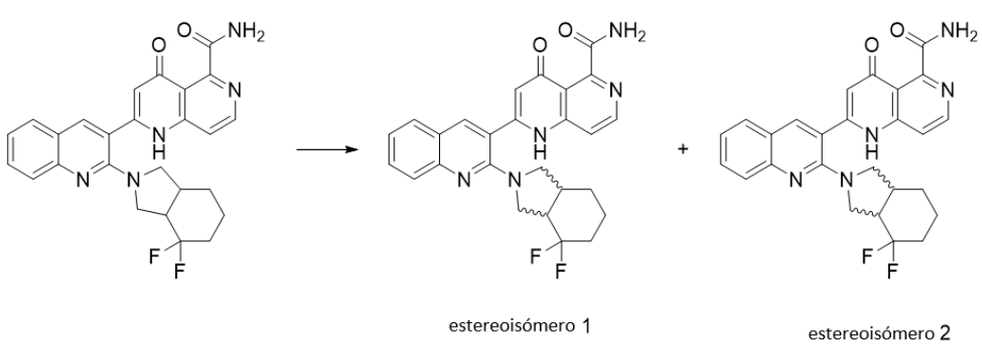


4-Benciloxi-2-(2-fluoro-3-quinolil)-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo se preparó a partir de 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo y ácido (2-fluoro-3-quinolil)borónico mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B - 34, etapa 1 mediante el uso de $PdCl_2$(dtbpf) como el catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 406.12, encontrada 407.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 3H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 5.68 (s, 2H).

Etapa 2: 4-benciloxi-2-[2-(7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo



4-Benciloxi-2-[2-(7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo se preparó a partir de 4-benciloxi-2-(2-fluoro-3-quinolil)-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo y 7,7-difluoro-1,2,3,3a,4,5,6,7a-octahidroisoindol (amina 2) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 1 mediante el uso de carbonato de cesio como base y DMF como solvente. ESI-MS *m/z* calc. 547.21, encontrada 548.4 $(M+1)^+$. El intermediario protegido con bencilo se calentó en tolueno (5 ml) y TFA (5 ml) a 70 °C durante 15 h. La mezcla se concentró, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con un bicarbonato de sodio acuoso saturado (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante HPLC de fase inversa (1-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl durante 15 min) proporcionó clorhidrato de 2-[2-(7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida racémico (277). ESI-MS *m/z* calc. 475.18, encontrada 476.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.57 - 3.36 (m, 1H), 3.06 - 2.85 (m, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 1H), 2.06 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.40 (m, 4H).



El clorhidrato de 2-[2-(7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida 277 racémico (50 mg, 0.10 mmol) se purificó mediante SFC [ChiralPak IG (21.2 x 250 mm, 5 um), temperatura = 40 °C, modo isocrático, fase móvil: 40 % de metanol + 20 mM NH_3, flujo = 70 ml/min] para proporcionar los estereoisómeros separados.

Compuesto 278 Estereoisómero 1: 2-[2-(7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (14.6 mg, 31 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 475.18, encontrada 476.3 $(M+1)^+$, tiempo de retención SFC 9.66 min.

Compuesto 279 Estereoisómero 2: 2-[2-(7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (14.3 mg, 29 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.15 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 475.18, encontrada 476.3 $(M+1)^+$; SFC tiempo de retención 10.86 min.

Los tiempos de retención de UPLC para ambos estereoisómeros se determinaron mediante el uso de las siguientes condiciones: Waters Acquity UPC2 SFC, columna ChiralPak IG (4.6 x 250 mm, 5 μm), temperatura: 55 °C, fase móvil: 36 % de metanol + 20 mM NH_3 (isocrático), flujo: 2.25 ml/min.

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el uso de las condiciones análogas a las descritas en el Compuesto 277, etapa 2 mediante el uso de aminas disponibles comercialmente o las aminas descritas anteriormente. La desprotección y conversión del nitrilo a carboxamida se realizó mediante el uso de condiciones como se muestra en el Compuesto 277, etapa 3.

Tabla 10

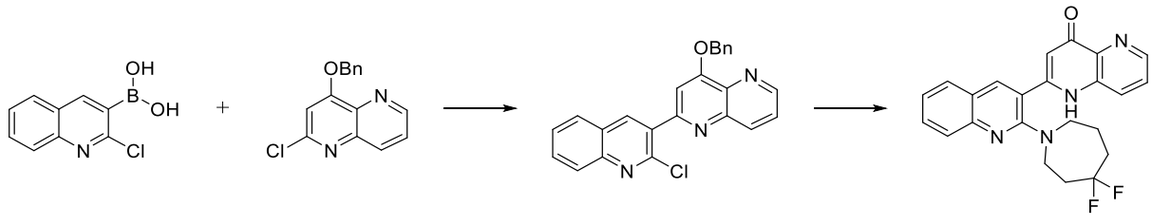
Número de compuesto	**Nombre del compuesto**	**MW y encontrado $[M+H]^+$**	**RMN (desplazamientos en ppm)**
278	2-[2-(7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	475.49; 476.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 1H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 1H).

Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
279	2-[2-(7,7-difluoro-3,3a,4,5,6,7a-hexahidro-1*H*-isoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	475.49; 476.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.15 (m, 1H).
280	2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-5,5-difluoro-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	461.46; 462.3	
281	2-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	421.4; 422.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.60 - 2.31 (m, 2H).
282	2-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	403.38; 404.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.39 (m, 2H).
283	2-[2-(4,4-difluoro-1-piperidil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	435.43; 436.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 4H), 2.24 - 2.06 (m, 4H).
284	2-[2-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	413.47; 414.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.99 - 3.39 (m, 4H), 1.95 - 1.78 (m, 2H), 1.16 (s, 6H).
285	2-[2-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidroisoindol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	439.51; 440.3	
286	2-[2-[(3*S*,4*S*)-3-metoxi-4-metil-pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	429.47; 430.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 2H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.03 - 3.57 (m, 4H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.62 - 2.42 (m, 1H), 1.21 - 1.00 (m, 3H).

Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
287	2-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (isómero trans, racémico)	483.44; 484.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 3.32 (s, 3H).
288	2-[2-(4,4-dimetil-1-piperidil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	427.5; 428.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 4H), 1.61 - 1.49 (m, 4H), 1.03 (s, 6H).
289	2-[2-(4-metil-1-piperidil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	413.47; 414.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.15 - 8.05 (m, 3H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 3H), 1.42 - 1.26 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
290	2-[2-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	425.48; 426.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 4H), 0.44 (s, 4H).
291	2-[2-(azocan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	427.5; 428.3	
292	4-oxo-2-[2-[4-(trifluorometil)-1-piperidil]-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	467.44; 468.2	
293	2-[2-[(3a*R*,6a*S*)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]pirrol-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	425.48; 426.3	
294	2-[2-(3,3-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	449.45; 450.2	
295	2-[2-[(3*R*,4*S*)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	413.47; 414.3	
296	2-[2-(6-azaespiro[3,5]nonan-6-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	439.51; 440.3	
297	2-[2-[(4a*S*,7a*R*)-6,6-difluoro-3,4,4a,5,7,7a-hexahidro-1*H*-ciclopenta[c]piridin-2-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	475.49; 476.307	

Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
298	2-[2-(1,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidrociclopenta[c]piridin-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	439.51; 440.3	
299	2-[2-(azepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	413.47; 414.3	
300	2-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (isómero trans, pico 1 por SFC quiral)	483.44; 484.2	
301	2-[2-[3-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (isómero trans, pico 2 por SFC quiral)	483.44; 484.2	
302	2-[2-(3,3a,4,5,6,7,8,8a-octahidro-1*H*-ciclohepta[c]pirrol-2-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	453.54; 454.3	
303	2-[2-[ciclobutil(etil)amino]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	413.47; 414.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.16 - 8.00 (m, 4H), 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.58 - 4.43 (m, 1H), 3.52 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.35 - 2.17 (m, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (304)



Etapa 1: 4-benciloxi-2-(2-cloro-3-quinolil)-1,5-naftiridina

4-Benciloxi-2-(2-cloro-3-quinolil)-1,5-naftiridina se preparó a partir del ácido (2-cloro-3-quinolil)borónico y 4-benciloxi-2-cloro-1,5-naftiridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1 con $Pd(PPh_3)_4$ como catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 397.10, encontrada 398.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 5.50 (s, 2H).

Etapa 2: 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (303)

4-Benciloxi-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-1,5-naftiridina a partir de 4-benciloxi-2-(2-cloro-3-quinolil)-1,5-naftiridina y 4,4-difluoroazepano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 20, etapa 1 y carbonato de cesio como la base. ESI-MS m/z calc. 496.21, encontrada 497.3. El intermediario protegido con bencilo se agitó en 1:1 de MeOH/acetato de etilo con 10 % de Pd/C en atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La filtración y purificación por HPLC de fase inversa (CH_3CN 1-99 %/HCl 5 mM proporcionó 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (304, 13.0 mg, 26 %). ESI-MS *m/z* calc. 406.16, encontrada 407.3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 - 8.84 (m, 1H), 8.54 (s,1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.67 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.67 (dd, *J* = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.99 (q, *J* = 14.3, 10.5 Hz, 2H), 1.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -88.20.

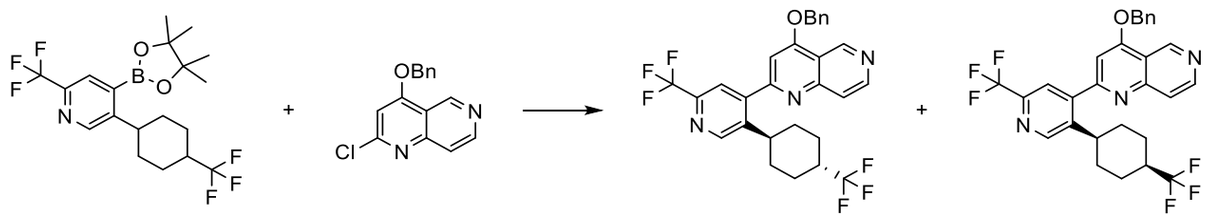
Ejemplo 14

Separación posterior a Suzuki cis-trans

2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (*trans)* (305)

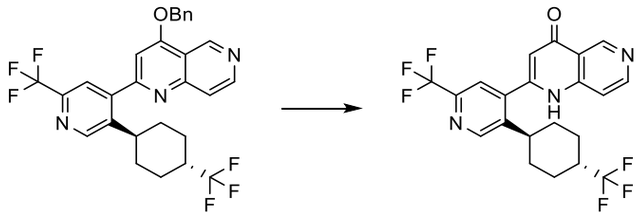
2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (*cis)* (306)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1,6-naftiridina



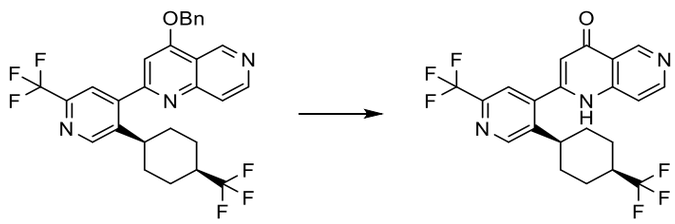
4-Benciloxi-2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1,6-naftiridina (mezcla de isómeros *cis* y *trans*) se preparó a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]piridina (Intermediario B - 34, mezcla de isómeros *cis* y *trans*) y 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/heptanos durante 20 min) proporcionó el producto *trans* menor 4-benciloxi-2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1,6-naftiridina ESI-MS *m/z* calc. 531.18, encontrada 532.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.55 min,, y el producto *cis* principal 4-benciloxi-2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1,6-naftiridina ESI-MS *m/z* calc. 531.18, encontrada 532.5 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.58 min. Los tiempos de retención para los estereoisómeros separados se determinaron mediante el uso de UPLC de fase inversa mediante el uso de una columna Acquity UPLC BEH C18 (50 × 2.1 mm, partícula de 1.7 µm) fabricada por Waters, y una ejecución de doble gradiente de 1-99 % de fase móvil B durante 4.5 min. Fase móvil A = agua (0.05 % de TFA). Fase móvil B = CH_3CN (0.035 % de TFA). Régimen de flujo = 1.2 ml/min, volumen de inyección = 1.5 µl y temperatura de columna = 60 ºC.

Etapa 2a: 2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (305)



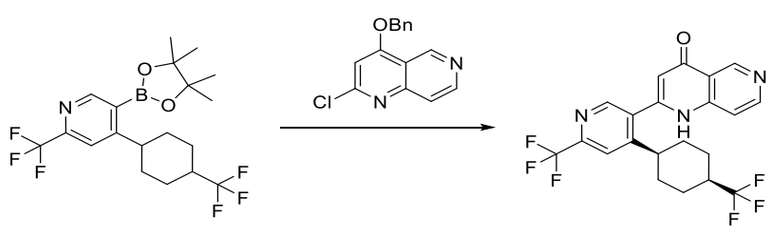
El isómero *trans* 4-benciloxi-2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1,6-naftiridina se agitó con 10 % de Pd/C en metanol, después se filtró y se purificó dos veces mediante HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl durante 15 min) para proporcionar (isómero *trans*) clorhidrato de 2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (305, 1.8 mg, 7 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.51 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (dd, *J* = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 4H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -69.27, -75.41. ESI-MS *m/z* calc. 441.13, encontrada 442.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.62 min. como un sólido blanco.

Etapa 2b: 2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (306)



4-Benciloxi-2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1,6-naftiridina *cis* se agitó con 10 % de Pd/C en metanol, después se filtró y se purificó dos veces mediante HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl durante 15 min) para proporcionar (isómero *cis*) clorhidrato de 2-[2-(trifluorometil)-5-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-4-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (306, 15 mg, 58 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.51 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.76 (app dd, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (app d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.53 - 2.32 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -68.19, -69.27. ESI-MS *m/z* calc. 441.13, encontrada 442.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.68 min.

2-[6-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (307) (isómero *cis*)



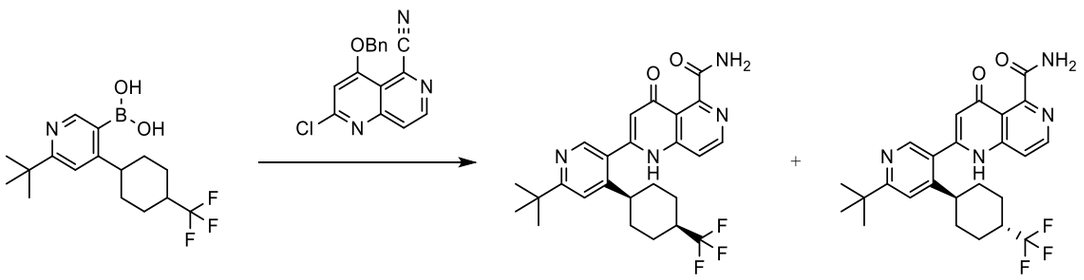
4-Benciloxi-2-[6-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-1,6-naftiridina (mezcla de *cis/trans*) se preparó a partir del Intermediario B - 35 (3:1 *cis/trans*) y 4-benciloxi-2-cloro-1,6-

naftiridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 531.18, encontrada 532.2 $(M+1)^+$. El intermediario protegido con bencilo se disolvió en etanol (1 ml) y se agitó con Pd/C 10 % (5.3 mg) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 30 min. La filtración y purificación mediante cromatografía de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/HCl durante 15 min) proporcionó 2-[6-(trifluorometil)-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-1H-1,6-naftiridin-4-ona (*isómero cis*) (307, 1.4 mg, 6 %) ESI-MS *m/z* calc. 441.13, encontrada 442.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.50 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (dd, *J* = 6.7, 0.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 1.91 - 1.60 (m, 6H).

2-[6-*terc*-butil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (*cis*) (308)

y

2-[6-*terc*-butil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (*trans*) (309)



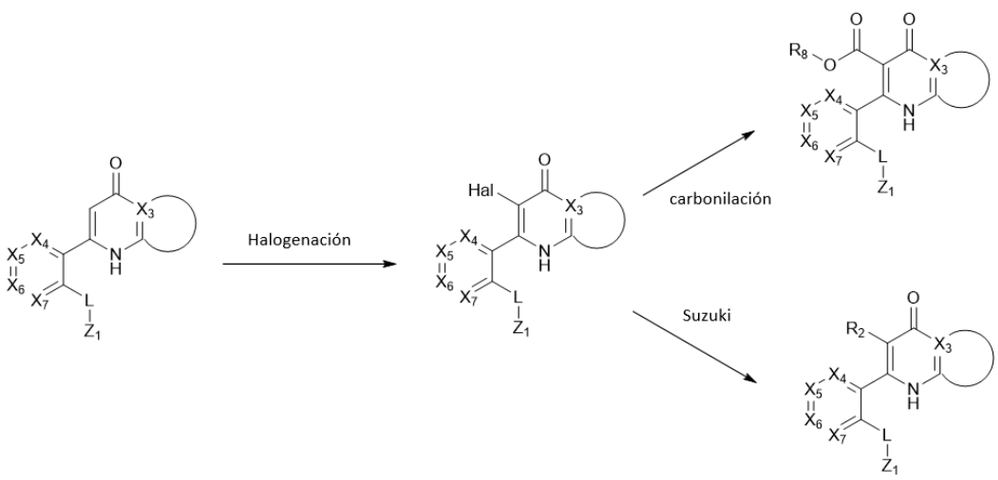
4-Benciloxi-2-[6-*terc*-butil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo se sintetizó mediante el uso de ácido [6-*terc*-butil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]borónico (Intermediario B - 38, mezcla *cis*/*trans*, 110 mg, 0.287 mmol) y 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1 usando $PdCl_2$(dtbpf) como el catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 544.25, encontrada 545.4 $(M+1)^+$. El intermediario protegido con bencilo se disolvió en tolueno (1.5 ml) y TFA (1 ml) y se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl durante 30 min) para proporcionar los isómeros *cis* y *trans* del producto separados. Los tiempos de retención para el isómero separado se determinaron mediante el uso de UPLC de fase inversa en las siguientes condiciones: Columna UPLC BEH C18 (30 × 2.1 mm, partícula de 1.7 µm) fabricada por Waters y una corrida de gradiente dual de 1-99 % de la fase móvil B durante 1.0 min. Fase móvil A = agua (0.05 % de TFA). Fase móvil B = CH_3CN (0.035 % de TFA). Régimen de flujo = 1.5 ml/min, volumen de inyección = 1.5 µl y temperatura de columna = 60 ºC.

Pico 1 (309, isómero *trans*): clorhidrato de 2-[6-*terc*-butil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida. ESI-MS *m/z* calc. 472.21, encontrada 473.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.47 min. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 6.2 Hz,

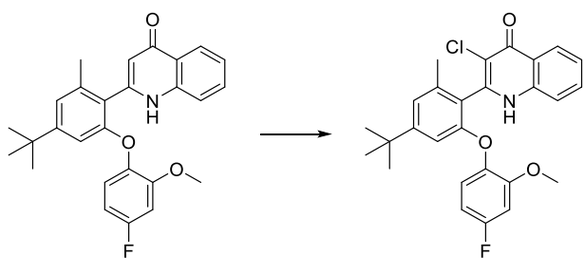
1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.03 - 2.83 (m, 1H), 2.44 - 2.23 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 4H), 1.91 - 1.70 (m, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.44 - 1.21 (m, 2H).

Pico 2 (308, isómero *cis*): 2-[6-*terc*-butil-4-[4-(trifluorometil)ciclohexil]-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida. ESI-MS *m/z* calc. 472.21,encontrado 473.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 1.54 min., ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.08 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.72 (dd, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 2H), 1.57 (s, 9H).

Ejemplo 15



2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-cloro-1*H*-quinolin-4-ona (310)



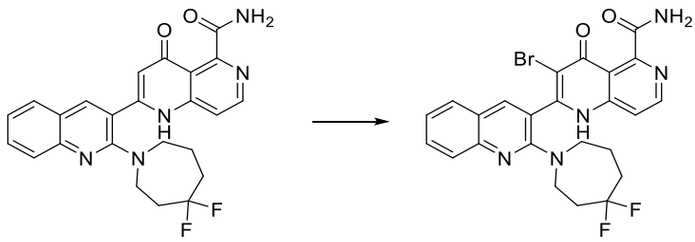
Se disolvió 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (15 mg, 0.035 mmol) en DCM (350 µl) y se añadió NCS (6 mg, 0.045 mmol) en una sola porción. La reacción se agitó durante 3 h, después se trató con 1-cloropirrolidina-2,5-diona (6 mg, 0.045 mmol) adicional y se dejó agitar durante toda la noche. La mezcla se concentró después se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g de sílice, 0-100 % de acetato de etilo/hexanos) para permitir el 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-cloro-1*H*-quinolin-4-ona (7 mg, 43 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 465.15, encontrada 466.0 $(M+1)^+$. La mezcla resultante de atropisómeros se separó por SFC quiral mediante el uso de una columna Phenomenex LUX-4 (250 x 10 mm; 5 µm) a 50 °C. La fase móvil fue 28 % de metanol (c/ 20 mM de NH_3), 72 % de CO_2 a 10 ml/min de un flujo.

Pico 1 (310): 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-cloro-1*H*-quinolin-4-ona. ESI-MS *m/z* calc. 465.15, encontrada 466.30 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.36 min (Phenomenex Lux-4 (150 x 2.1 mm), 3 µm; 55 ºC, 18 % de metanol (20 mM de NH_3), 82 % de CO_2, 1.8 ml/min, 5 min de ciclo)

Pico 2 (312): 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-cloro-1*H*-quinolin-4-ona. ESI-MS *m/z* calc. 466.3, encontrada 468.0 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 3.26 min (Phenomenex Lux-4 (150 x 2.1 mm), 3 µm; 55 ºC, 18 % de metanol (20 mM de NH_3), 82 % de CO_2, 1.8 ml/min, 5 min de ciclo)

3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (313)

Etapa 1: 3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (313)



A una solución de 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (82 mg, 0.18 mmol) en DCM (1.5 ml) y ácido acético (676 µl) se añadió NBS (46 mg, 0.26 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se dividió entre DCM y una solución de tiosulfato de sodio acuoso saturado. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol/DCM) proporcionó 3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (313, 30 mg, 29 %). ESI-MS *m/z* calc. 527.08, encontrada 528.23 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 3.87 - 3.56 (m, 2H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 2.45 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga como Compuesto 313 mediante el uso de NBS y a partir del Compuesto 111, Compuesto 81, Compuesto 58 y Compuesto 60, respectivamente.

Tabla 11

Número de compuesto	**Nombre del compuesto**	**MW y encontrado $[M+H]^+$**	**RMN (desplazamientos en ppm)**
314	3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo	509.07; 510.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.78 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 2.50 - 2.33 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.83 (m, 2H).

Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
315	3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	484.07; 485.16	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.61 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.81 (dd, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 8.30 - 8.08 (m, 2H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.87 - 7.53 (m, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.51 - 2.23 (m, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.08 - 1.78 (m, 2H).
316	3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	559.06; 560.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.67 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 1H, oscurecido por el pico de agua), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 2.37 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 2H).
317	3-bromo-2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	512.07; 513.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.03 (m, 4H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.54 (m, 2H).

3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (317) y atropisómeros separados (319) y (320)

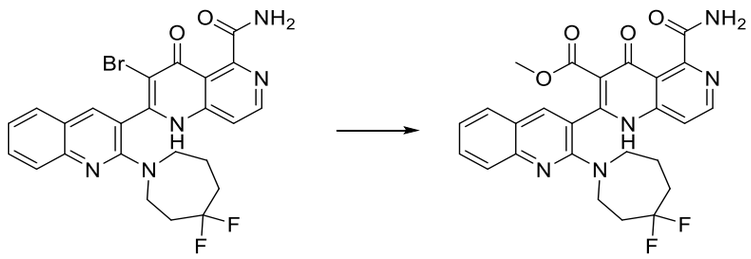
3-Bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (317) se preparó a partir del Compuesto 27 mediante el uso de un procedimiento de bromación NBS análogo al encontrado en el Compuesto 313. ESI-MS *m/z* calc. 509.10, encontrada 510.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 23.1, 7.8 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.77 (td, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.21 (s, 9H). La mezcla resultante de atropisómeros se separó por SFC quiral mediante el uso de una columna Phenomenex LUX-4 (250 x 10 mm; 5 µm) a 50 °C. La fase móvil fue 20-45 % de metanol (c/ 20 mM de NH_3), 72 % de CO_2 a 10 ml/min de un flujo durante 15 min.

Pico 1 (319): 3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona. ESI-MS *m/z* calc. 509.10, encontrada 510.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 7.03 min en condiciones de separación SFC preparativas.

Pico 2 (320): 3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (5,2 mg, 59 %). ESI-MS *m/z* calc. 509.10, encontrada 510.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 8.36 min en condiciones de separación SFC preparativas.

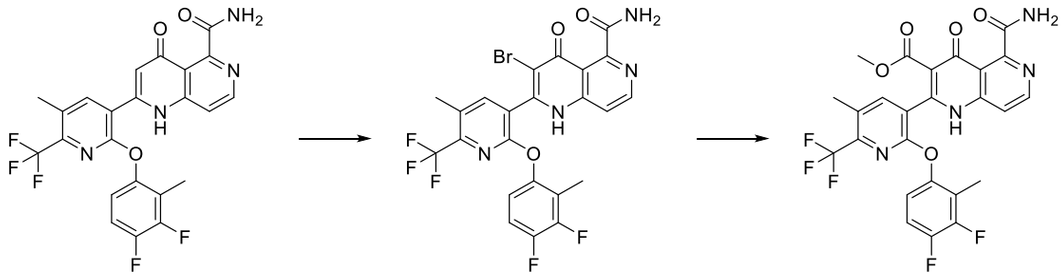
Ejemplo 16

5-carbamoil-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (321)



Se cargó un matraz con 3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (313, 20 mg, 0.038 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (10 mg, 0.012 mmol), metanol (3 ml) y Et_3N (16 µl, 0.12 mmol). La reacción se roció con CO durante 5 min a temperatura ambiente, después se agitó en atmósfera de CO a 65 °C durante 17 h. La reacción se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl durante 25 min) para proporcionar 5-carbamoil-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (sal de clorhidrato) (321, 13.7 mg, 67 %). ESI-MS *m/z* calc. 507.17, encontrada 508.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H).

5-carbamoil-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (322)



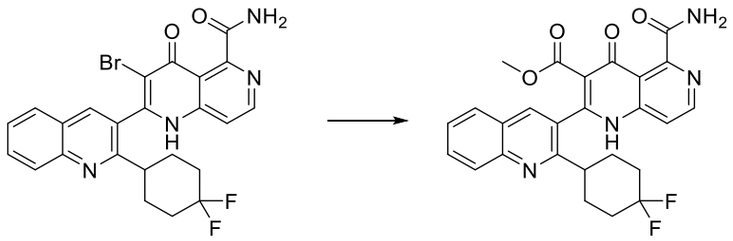
Etapa 1: 3-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

3-Bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida se preparó a partir de 46 mediante el uso de un procedimiento de bromación NBS análogo al encontrado en 313. ESI-MS *m/z* calc. 568.02, encontrada 569.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.12 (app q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 2.53 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H).

Etapa 2: 5-carbamoil-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (322)

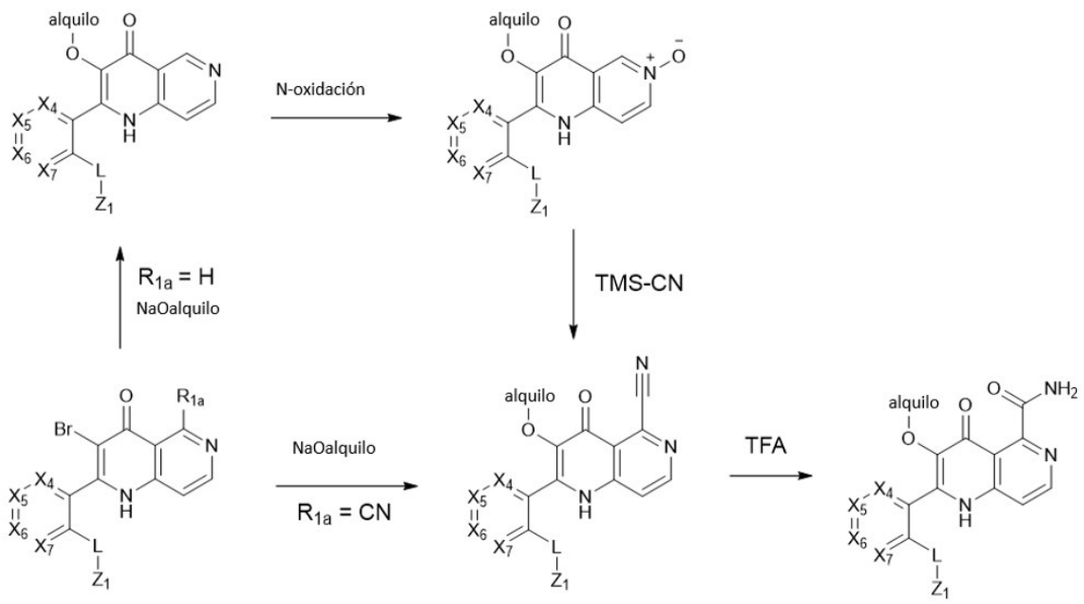
5-Carbamoil-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (322) se preparó a partir de 3-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metil-fenoxi)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 321. ESI-MS *m/z* calc. 548.11, encontrada 549.4 $(M+1)^+$.

5-carbamoil-2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (323)



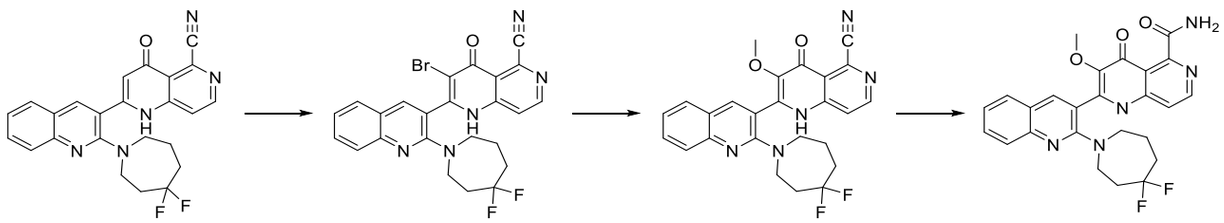
5-Carbamoil-2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-3-carboxilato de metilo (323) se preparó a partir del Compuesto 317 mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 321. ESI-MS *m/z* calc. 492.16, encontrada 493.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.04 - 2.89 (m, 1H), 2.34 - 2.07 (m, 4H), 2.07 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.58 (m, 2H).

Ejemplo 17



2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (324)

Etapa 1: 3-bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (314)



3-Bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (314) se preparó a partir de 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (Compuesto 60) mediante el uso de un procedimiento de bromación con NBC análogo al encontrado en el Compuesto 313. ESI-MS *m/z* calc. 509.07, encontrada 510.1 $(M+1)^+$.

Etapa 2 y 3: 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (324)

3-Bromo-2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (314, 250 mg, 0.490 mmol) y yodocobre (127 mg, 0.668 mmol) se suspendieron en éter de ciclopentilo metílico (2.0 ml). La solución se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió después solución de metóxido de sodio (350 µl de 25 % en peso en metanol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 65 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de un tapón de Celite® y se concentró *al vacío* para proporcionar 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo. ESI-MS *m/z* calc. 461.17, encontrada 462.3 $(M+1)^+$. El residuo se disolvió en tolueno (24 ml) y TFA (24 ml) y se agitó a 65 °C durante 4 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl durante 15 min) para proporcionar 2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (sal de clorhidrato) como un sólido amarillo (324, 83.5 mg, 33 %). ESI-MS *m/z* calc. 479.18, encontrada 480.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 5H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera análoga como Compuesto 324 a partir del Compuesto 101, Compuesto 58 y Compuesto 315, respectivamente.

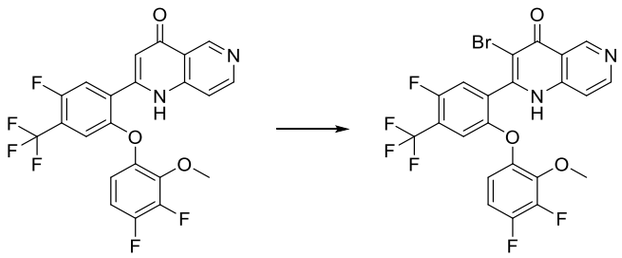
Tabla 12

Número de compuesto	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
325	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	511.44; 512.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 - 7.35 (m, 1H), 3.75 - 3.59 (m, 5H), 3.24 - 3.16 (m, 2H), 2.66 - 2.46 (m, 3H), 2.39 - 2.17 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.58 (m, 2H).
326	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-3-quinolil]-3-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	436.45; 437.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 2.40 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 2H).
327	2-[2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	511.44; 512.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 3H), 2.30 - 2.15 (m, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 2H).

2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (328)

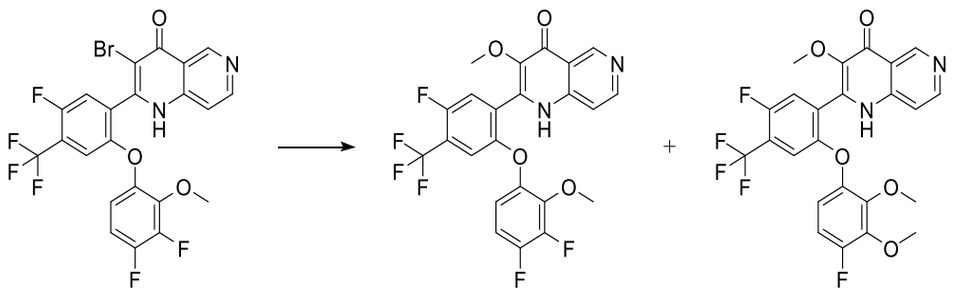
2-[5-fluoro-2-(4-fluoro-2,3-dimetoxi-fenoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (329)

Etapa 1: 3-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona



3-Bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona se preparó a partir de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 313. ESI-MS *m/z* calc. 543.99, encontrada 545.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 9.31 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 9.7, 8.4 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.4, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 1.1 Hz, 3H).

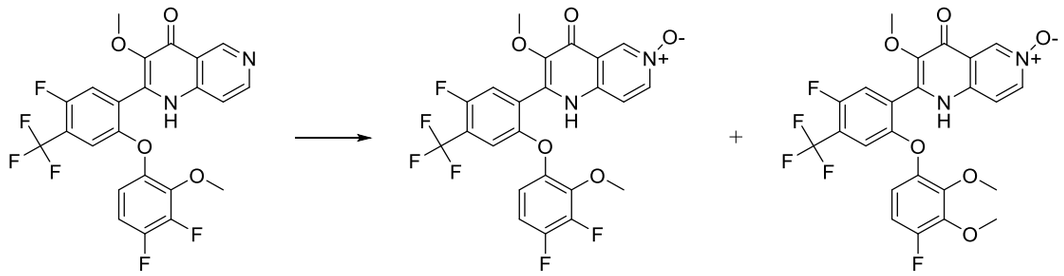
Etapa 2: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona



2-[2-(3,4-Difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona se preparó a partir de 3-bromo-2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 324, etapa 2. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice, 0-100 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó una mezcla 1:1 inseparable de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (172 mg, 29 %) ESI-MS *m/z* calc. 496.09, encontrada 495,1 $(M-1)^-$ y 2-[5-fluoro-2-(4-fluoro-2,3-dimetoxi-fenoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (172 mg, 28 %). ESI-MS *m/z* calc. 508.11, encontrada 507.1 $(M-1)^-$. La mezcla se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

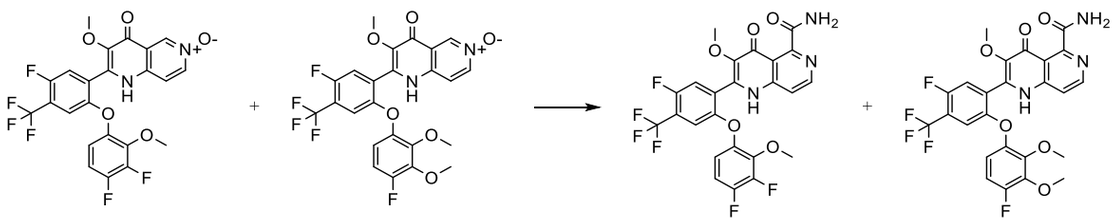
Etapa 3: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-6-oxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona

y 2-[5-fluoro-2-(4-fluoro-2,3-dimetoxi-fenoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-6-oxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona



A una solución agitadora de la mezcla de producto de la etapa 2 anterior (220 mg, aproximadamente 0,44 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (180 mg, 1.043 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y se extrajo con 10:1 de acetato de etilo/metanol (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar una mezcla 1:1 inseparable de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-6-oxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona (110 mg, 97 %). ESI-MS *m/z* calc. 512.08, encontrada 515.1 $(M+1)^+$ y 2-[5-fluoro-2-(4-fluoro-2,3-dimetoxi-fenoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-6-oxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona (110 mg, 95 %). ESI-MS *m/z* calc. 524.10, encontrada 525.1 $(M+1)^+$. La mezcla se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

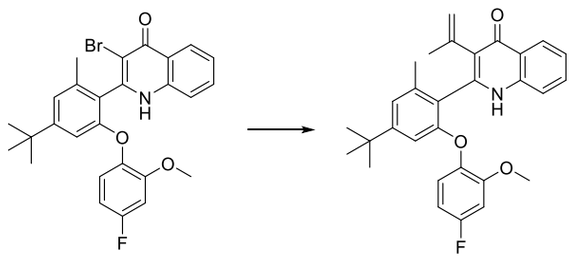
Etapa 4: 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (328) y 2-[5-fluoro-2-(4-fluoro-2,3-dimetoxi-fenoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (329)



A una solución de agitación de la mezcla de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-6-oxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona (220 mg, 0.429 mmol) y 2-[5-fluoro-2-(4-fluoro-2,3-dimetoxi-fenoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-6-oxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona (220 mg, 0.420 mmol) en DCM (6 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno se agregó trimetilsililformonitrilo (400 µl, 3.00 mmol) seguido de TEA (600 µl, 4.31 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 150 min, después se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en tolueno (2.2 ml) y TFA (2 ml) y se calentó a 70 °C en un vial sellado. Al finalizar, la mezcla se neutralizó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo/metanol, 10:1 (3 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, 0-100 % de acetato de etilo:etanol, 3:1 en heptano) permitió 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (328, 8 mg, 3 %). ESI-MS *m/z* calc. 539.09, encontraron 540.1 $(M+1)^{+1}$H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 6.42 - 6.33 (m, 1H), 6.13 (ddd, *J* = 9.3, 5.0, 2.1 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.92 (s, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -60.22 (d, *J* = 13.8 Hz), -122.34 - -122.53 (m), -139.78 (d, *J* = 32.4 Hz), -151.96 - -152.21 (m) ppm; y 2-[5-fluoro-2-(4-fluoro-2,3-dimetoxi-fenoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (329, 7 mg, 3 %). ESI-MS *m/z* calc. 551.11, encontrada 552.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -60.34 (d, *J* = 14.1 Hz), -122.84 - -123.15 (m), -132.22 - -132.53 (m).

2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-isopropenil-1*H*-quinolin-4-ona (330)



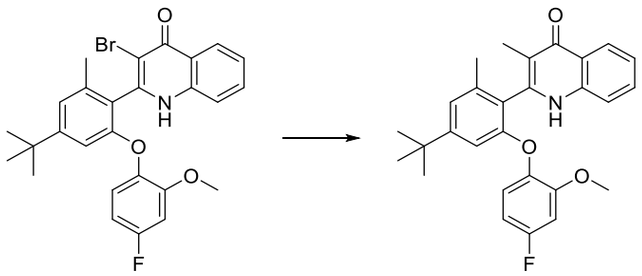
Una mezcla de $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg, 0.007 mmol), 3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (Compuesto 318, 25 mg, 0.044 mmol, mezcla de atropisómeros) y ácido isopropenilborónico (7 mg, 0.08 mmol) en dioxano (300 µl) y fosfato de potasio acuoso (110 µl de 1.0 M, 0.11 mmol) se calentó en nitrógeno a 110 °C durante 1 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (8 g de sílice, 0-60 % de acetato de etilo/hexanos) para producir 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-isopropenil-1*H*-quinolin-4-ona (330, 7.2 mg, 34 %) como un polvo blanco. ESI-MS *m/z* calc. 471.22, encontrada 472.4 $(M+1)^+$. La mezcla de atropisómeros se separó mediante SFC quiral mediante el uso de una columna ChiralPak IG (250 x 10 mm), 5 µm; 50 °C, la fase móvil fue 16 % de metanol (20 mM de NH_3), 84 % de CO_2, 10.0 ml/min

Pico 1 (331): 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-isopropenil-1*H*-quinolin-4-ona. ESI-MS *m/z* calc. 471.22, encontrada 472.4 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 4.49 min en las siguientes condiciones analíticas de SFC: ChiralPak IG (150 x 2.1 mm), 3 µm; 55 ºC, 8 % de metanol (20 mM de NH_3), 92 % de CO_2, 1.8 ml/min, ciclo de 8 minutos.

Pico 2 (332): 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-isopropenil-1*H*-quinolin-4-ona. ESI-MS *m/z* calc. 471.22, encontrada 472.4 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 5.61 min

en las siguientes condiciones analíticas de SFC: ChiralPak IG (150 x 2.1 mm), 3 µm; 55 ºC, 8 % de metanol (20 mM de NH_3), 92 % de CO_2, 1.8 ml/min, ciclo de 8 minutos.

2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona (333 y 334)

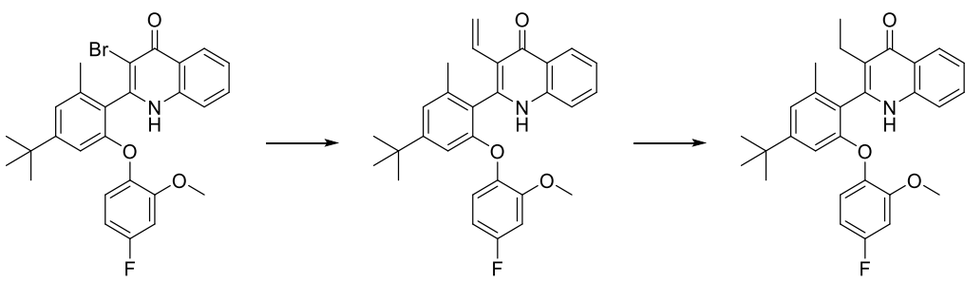


2-[4-*terc*-Butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona se preparó a partir de 3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1H-quinolin-4-ona (318) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 330. ESI-MS *m/z* calc. 445.1, encontrada 446.0 $(M+1)^+$. La mezcla de atropisómeros se separó por SFC quiral mediante el uso de una columna Phenomenex LUX-4 (250 x 10 mm; 5 µm) a 55 °C. La fase móvil fue 24 % de MeOH (c/ 20 mM de NH_3), 76 % de CO_2 a 10 ml/min de velocidad de flujo.

Pico 1 (333): 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona (1.8 mg, 65 %) ESI-MS *m/z* calc. 445.21, encontrada 446.0 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 3.32 minutos.

Pico 2 (334): 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-metil-1H-quinolin-4-ona (2.2 mg, 79 %) ESI-MS *m/z* calc. 445.1, encontrada 446.0 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 4.33 minutos. Los tiempos de retención se determinaron mediante el uso de las siguientes condiciones analíticas de SFC: Phenomenex LUX-4 columna (150 x 2.1 mm; 3 µm) a 55 ºC. La fase móvil fue 15 % de MeOH (c/ 20 mM de NH_3), 85 % de CO_2 a 1.8 ml/min de velocidad de flujo.

2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-etil-1*H*-quinolin-4-ona (335)



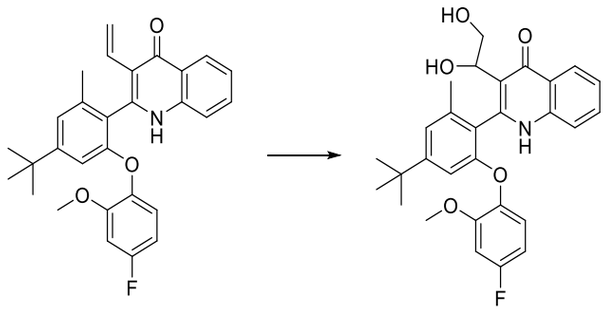
Etapa 1: 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-vinil-1*H*-quinolin-4-ona

2-[4-*terc*-Butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-vinil-1*H*-quinolin-4-ona se preparó a partir de 3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (318) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 330 y ácido vinilborónico. ESI-MS *m/z* calc. 457.21, encontrada 458.0 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 0.71 min.

Etapa 2: 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-etil-1*H*-quinolin-4-ona (335)

Una solución de 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-vinil-1*H*-quinolin-4-ona (7 mg, 0.015 mmol) en metanol (400 µl) se agitó con 10 % de Pd/C (1 mg) en atmósfera de hidrógeno durante 12 h. La solución de reacción se filtró a través de Celite®, se concentró, después se disolvió en 10 % de metanol en DCM y se filtró a través de un tapón de sílice. El filtrado se concentró para proporcionar 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-etil-1*H*-quinolin-4-ona (335, 5,0 mg, 70 %) como una mezcla de atropisómeros. ESI-MS *m/z* calc. 459.22, encontrada 460.0 $(M+1)^+$.

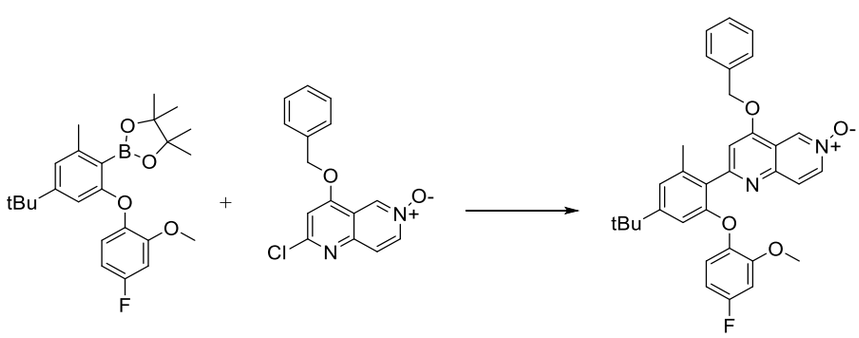
2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-quinolin-4-ona (336)



2-[4-*terc*-Butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-vinil-1*H*-quinolin-4-ona (335, etapa 1, 11.2 mg, 0.0245 mmol) se disolvió en acetona (120 µl) y agua (250 µl) y se trató con 4-metil-4-óxido-morfolin-4-io (8 µl de 4.8 M, 0.04 mmol) y OsO_4 (25 µl de 2.5 % p/v en ^tBuOH, 0.0025 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, después se dividió entre 10 % de bisulfito de sodio acuoso y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN /5 mM de HCl) proporcionó 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-quinolin-4-ona (336, 0.9 mg, 4 %) como una mezcla de estereoisómeros. ESI-MS *m/z* calc. 491.21, encontrada 492.4 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.21 min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 4H), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.82 - 6.77 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 5H), 2.18 (d, *J* = 14.5 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 9H).

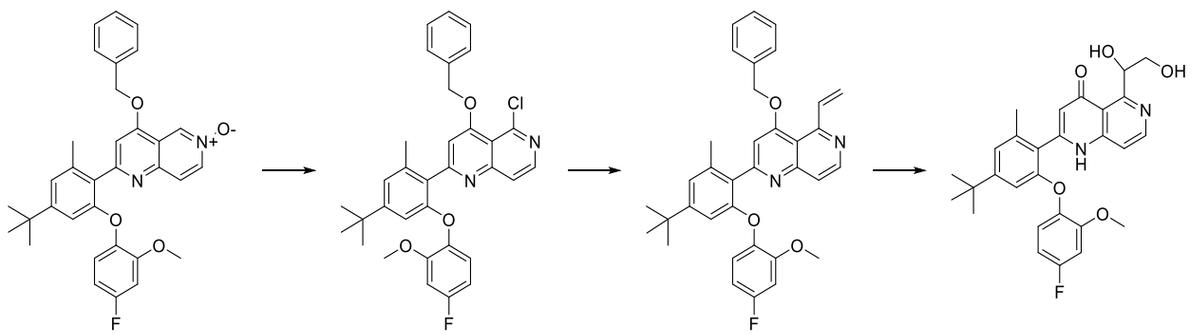
2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (337)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-[4-terc-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io



4-Benciloxi-2-[4-terc-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io se preparó a partir del Intermediario A - 4, etapa 2 e Intermediario B - 4 mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B - 34, etapa 1 y bicarbonato de sodio como base. ESI-MS *m/z* calc. 538.23, encontrada 539.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.29 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.81 (dd, *J*= 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (dd, *J*= 9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.57 - 6.50 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.25 (s, 9H) ppm; ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -115.99 - -116.17 (m, 1F) ppm.

Etapa 2: 4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-cloro-1,6-naftiridina



4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-cloro-1,6-naftiridina se preparó a partir de 4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 13, etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 556.19, encontrada 557.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.51 min.

Etapa 3: 4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-vinil-1,6-naftiridina

Una mezcla de 4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-cloro-1,6-naftiridina (43 mg, 0.073 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (15 mg, 0.11 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (3 mg, 0.004 mmol) y DIPEA (15 mg, 20 µl, 0.11 mmol) en etanol desgasificado con nitrógeno (0.5 ml) se agitó a 100 °C durante toda la noche en un tubo sellado. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, acetato de etilo/heptano 5-60 %) para proporcionar 4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-vinil-1,6-naftiridina (14 mg, 33 %).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 17.0, 10.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 - 6.50 (m, 2H), 6.28 (dd, *J* = 16.9, 2.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -116.43 - -116.70 (m, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 548.25, encontrada 549.3 $(M+1)^+$.

Etapa 4: 1-[4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1,6-naftiridin-5-il]etano-1,2-diol

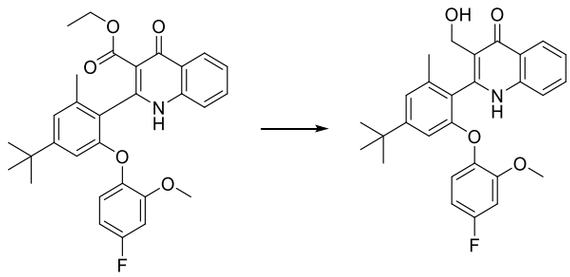
1-[4-Benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1,6-naftiridin-5-il]etano-1,2-diol se preparó a partir de 4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-vinil-1,6-naftiridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 336. ESI-MS *m/z* calc. 582.25, encontrada 583.4 $(M+1)^+$.

Etapa 5: 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (337)

Una solución de 1-[4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1,6-naftiridin-5-il]etano-1,2-diol (49 mg, 0.08 mmol) y 10 % de Pd/C (20 mg, 50 % húmedo, 0.0094 mmol) en metanol (1 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 4 h. Filtración y purificación por cromatografía de fase inversa (C18, CH_3CN 2-60 % (ácido fórmico 0.1 %)/ácido fórmico acuoso 0.1 %), seguido de purificación TLC preparativa purificada (2x) mediante el uso de metanol 12 % en acetato de etilo como eluyente proporcionó 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-(1,2-dihidroxietil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (337, 6 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.28 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.43 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 10.8, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.19 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -114.78 (s, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 492.21, encontrada 493.2 $(M+1)^+$.

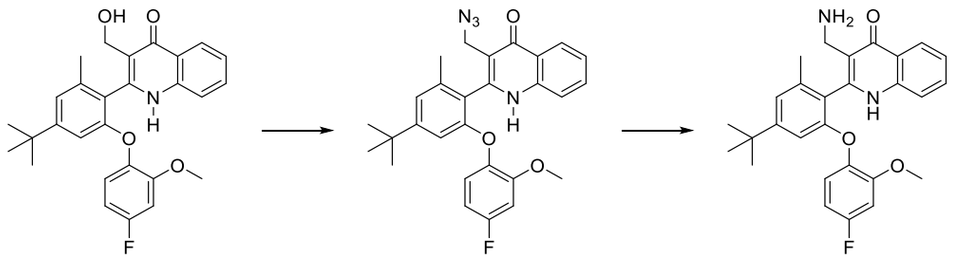
2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-(hidroximetil)-1*H*-quinolin-4-ona (338)

Etapa 1: 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-(hidroximetil)-1*H*-quinolin-4-ona



Una solución de 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-quinolina-3-carboxilato de etilo (36, 57 mg, 0.11 mmol) en DCM (1.2 ml) se trató con LiBH4 (225 µl de 0.5 M, 0.1125 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para proporcionar 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-(hidroximetil)-1*H*-quinolin-4-ona (338, 43 mg, 82 %). ESI-MS *m/z* calc. 461.20, encontrada 462.3 $(M+1)^+$.

3-(aminometil)-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (339)



Etapa 1: 3-(azidometil)-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona

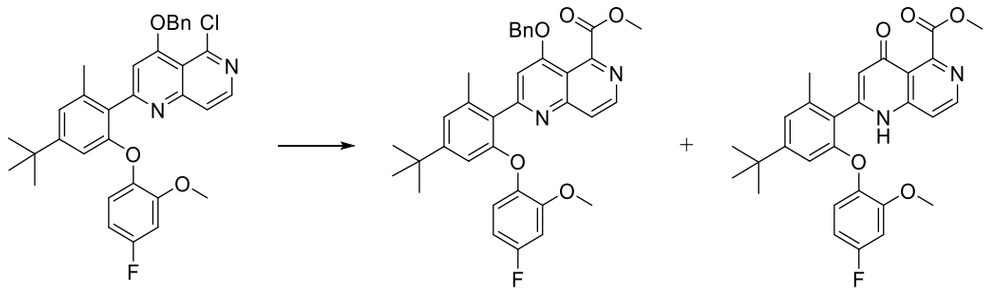
Una solución de 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-3-(hidroximetil)-1*H*-quinolin-4-ona (338, 117 mg, 0.254 mmol) en THF (940 µl) a 0 °C se trató con DBU (95 µl, 0.64 mmol) y se agitó durante 5 min. Se añadió DPPA (140 mg, 110 µl, 0.509 mmol) gota a gota y la mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo mediante el uso de acetato de etilo y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó 3-(azidometil)-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (47.5 mg, 38 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 486.21, encontrada 487.4 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 3-(aminometil)-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (339)

Una mezcla de 3-(azidometil)-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (27 mg, 0.056 mmol) y 10 % de Pd/C (6.5 mg) en metanol (1 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 40 °C durante 30 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se concentró y se purificó mediante el uso de la HPLC de fase inversa (C18, 1-99 % de CH_3CN/5 mM de HCl) para proporcionar 3-(aminometil)-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (339, 12.4 mg, 49 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 460.22, encontrada 461.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (td, *J* = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (td, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

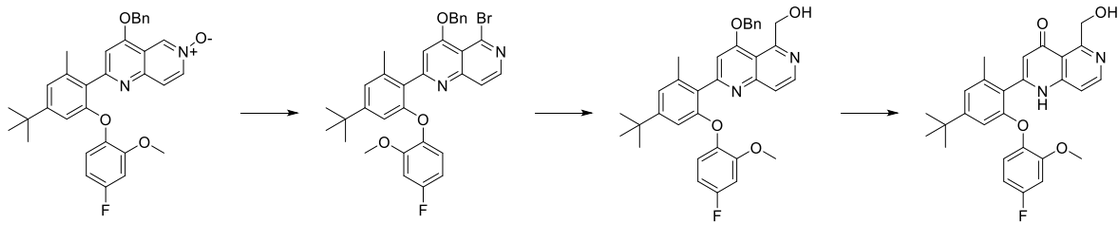
2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxilato de metilo (340)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1,6-naftiridin-5-carboxilato de metilo y 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxilato de metilo (340)



Se cargó un tubo de vidrio a presión montado con un medidor de presión con 4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-cloro-1,6-naftiridina (337, etapa 1, 388 mg, 0.697 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (20 mg, 0.025 mmol), metanol desgasificado con nitrógeno (8 ml) y DIPEA (103.88 mg, 0.14 ml, 0.8038 mmol). El reactor se purgó con nitrógeno, después con monóxido de carbono. La mezcla se agitó a 80 °C durante 20 h a una presión de monóxido de carbono de 70 psi. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. El residuo se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, acetato de etilo/heptano 30-100 %) para proporcionar el producto protegido con bencilo metil 4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1,6-naftiridin-5-carboxilato (141 mg, 35 %) como un sólido blanco, ESI-MS *m/z* calc. 580.24, encontrada 581.3 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.37 min, y el producto desprotegido 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxilato de metilo (340, 147 mg, 43 %) como un sólido blanco, ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (dd, *J* = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 1H), 6.76 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.19 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -114.71 - -115.04 (m, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 490.19, encontrada 491.3 $(M+1)^+$.

2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-(hidroximetil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (341)



Etapa 1: 4-benciloxi-5-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1,6-naftiridina

4-Benciloxi-5-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1,6-naftiridina se preparó a partir de 4-benciloxi-2-[4-terc-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-6-oxido-1,6-naftiridin-6-io (337, etapa 1) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 337, etapa 2 y mediante el uso de $POBr_3$. ESI-MS *m/z* calc. 600.14, encontrada 601.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 2.73 min.

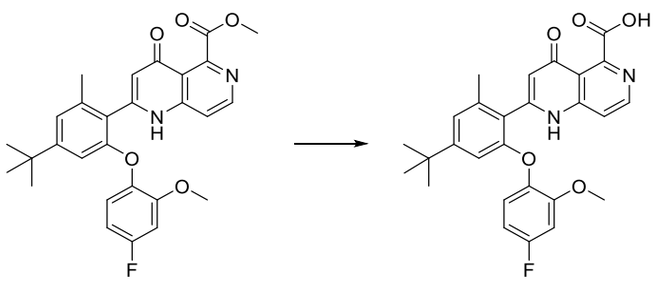
Etapa 2: [4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1,6-naftiridin-5-il]metanol

Una mezcla de 4-benciloxi-5-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1,6-naftiridina (100 mg, 0,150 mmol), tributilestanilmetanol (90 mg, 0.28 mmol) y $Pd(Ph_3)_4$ (17 mg, 0.015 mmol) en tolueno (1.5 ml) se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó en una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml), y se lavó con heptano (2 x 4 ml). La capa de acetonitrilo se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice, 10-80 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó [4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1,6-naftiridin-5-il]metanol (52 mg, 63 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 6.54 (ddd, *J* = 8.7, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 5.55 (br s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -116.17 - -116.40 (m, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 552.24, encontrada 553.4 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-(hidroximetil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (341)

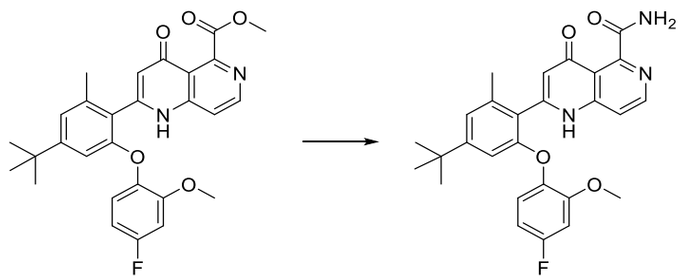
A una solución de [4-benciloxi-2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-1,6-naftiridin-5-il]metanol (50 mg, 0.091 mmol) en acetato de etilo (1 ml) y metanol (0.6 ml) se añadió 10 % de Pd/C (húmedo, 14 mg, 0.0066 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 4 h. Se añadieron tres porciones adicionales de 10 % de Pd/C (húmedo, 14 mg, 0.0066 mmol) de manera incremental durante las siguientes 40 h de agitación en hidrógeno. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM (6 ml) y se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (C18, CH_3CN 2-70 % (ácido fórmico 0.1 %)/agua (ácido fórmico 0.1 %) proporcionó 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-5-(hidroximetil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (341, 20 mg, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (br s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.59 - 5.51 (m, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.19 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -114.83 (br s, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 462.20, encontrada 463.2 $(M+1)^+$.

ácido 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico (342)



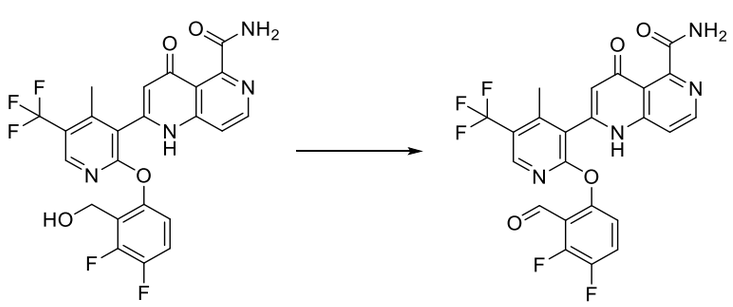
El ácido 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxílico (342) se preparó a partir del Compuesto 340 mediante el uso de un procedimiento de hidrólisis de éster análogo al encontrado en el Intermediario B - 11, etapa 4. ESI-MS *m/z* calc. 476.17, encontrada 477.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.15 (br s, 1H), 12.24 (br s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 2H), 6.76 (td, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.19 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -114.88 (br s, 1F).

2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (343)



Una solución de 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxilato de metilo (340, 40 mg, 0.082 mmol) en amoníaco (7 M en metanol) (1.5 ml de 7 M, 10.5 mmol) se agitó durante 60 h a temperatura ambiente seguido de 8 h a 40 °C. Se añadió amoníaco adicional (7 M en metanol) (1 ml de 7 M, 7 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 40 °C. La mezcla se concentró y se trató de nuevo con amoníaco (7 N en metanol) (1.5 ml de 7 M, 10.5 mmol) y se calentó durante toda la noche a 60 °C en un tubo sellado. La mezcla se concentró con una corriente de nitrógeno y se purificó por cromatografía de fase inversa (C18, CH_3CN 2-20 % (ácido fórmico 0.1 %)/ácido fórmico acuoso 0.1 % para proporcionar ácido 2-[4-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metoxi-fenoxi)-6-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (343, 32 mg, 82 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (br s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.77 (td, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.19 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -114.73 - -115.00 (m, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 475.19, encontrada 476.3 $(M+1)^+$.

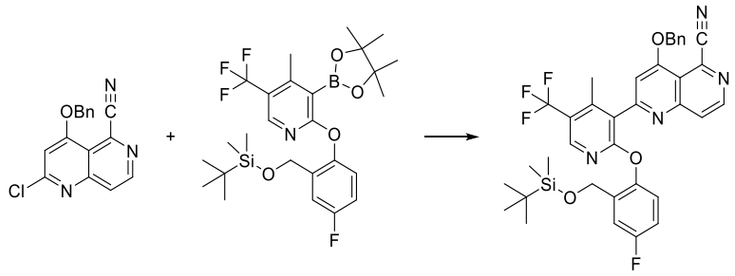
2-[2-(3,4-difluoro-2-formil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (344)



A una solución de 2-[2-[3,4-difluoro-2-(hidroximetil)fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (48 mg, 0.088 mmol) en DCM (5 ml) se añadió periodinano Dess-Martin (56 mg, 0.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se diluyó con DCM adicional (20 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml). La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 0-40 % de acetonitrilo/agua, cada uno de los cuales contenía 0.1 % de hidróxido de amonio) y las fracciones que contenían el producto se liofilizaron. El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua 0-40 %, cada uno que contiene ácido fórmico 0.1 %) para proporcionar 2-[2-(3,4-difluoro-2-formil-fenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (344, 15 mg, 34 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.39 (br s, 1H), 2.39 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.2 (d, J = 29.4 Hz, 3F), -139.8--139.8 (m, 1F), -141.7 (dd, J = 21.3, 8.7 Hz, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 504.09, encontrada 505.12 $(M+1)^{+}$.

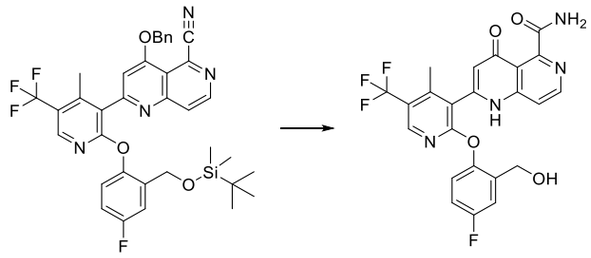
2-[2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (345)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-[2-[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-fluoro-fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo



Una mezcla de 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (225 mg, 0.723 mmol), *terc*-butil-[[5-fluoro-2-[[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]fenil]metoxi]-dimetil-silano (420 mg, 0.737 mmol) y carbonato de potasio (300 mg, 2.17 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se desgasificó con argón durante 10 min. $Pd(dppf)Cl_2$ (53 mg, 0.072 mmol) se añadió y la mezcla se agitó en radiación de microondas a 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó en sulfato de sodio y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0,5-10 % de EtOAc/heptanos) proporcionó 4-benciloxi-2-[2-[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-fluoro-fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (330 mg, 67 %). ESI-MS *m/z* calc. 674.23, encontrada 675.22 $(M+1)^{+}$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H, *J* = 9.2, 2.6 Hz), 7.18 (s, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), -0.03 (t, 6H, *J* = 3.0 Hz). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.42--61.15 (m, 3F), -115.95.0--116.24 (m, 1F).

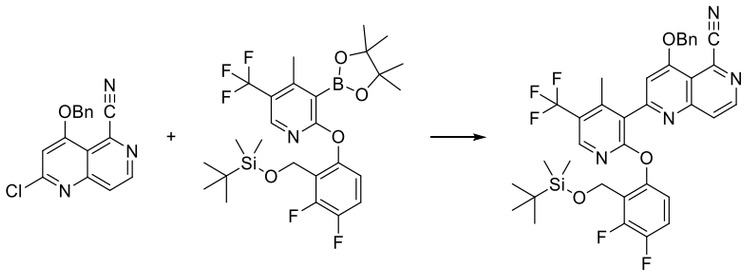
Etapa 2: 2-[2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (345)



Una solución de 4-benciloxi-2-[2-[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-fluoro-fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (310 mg, 0.4575 mmol) en tolueno (4.5 ml) y TFA (3 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida y se realizó un azeotrópico con tolueno (3 x 25 ml) y DCM (3 x 25 ml). La purificación mediante cromatografía de fase inversa (0-40 % de acetonitrilo/agua con 0.1 % v/v de amoníaco) proporcionó 2-[2-[4-fluoro-2-(hidroximetil)fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (345, 47 mg, 20 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H, J = 9.5, 2.9 Hz), 7.23-7.10 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.41 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -59.2 (s, 3F), -116.7 (s, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 488.11, encontrada 489.0 $(M+1)^{+}$.

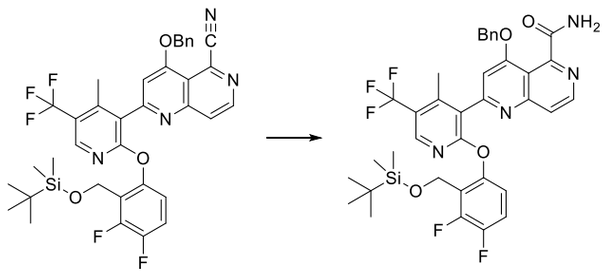
2-[2-[3,4-difluoro-2-(hidroximetil)fenoxi]-4-metil-5-.(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (346)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-[2-[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3,4-difluoro-fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo



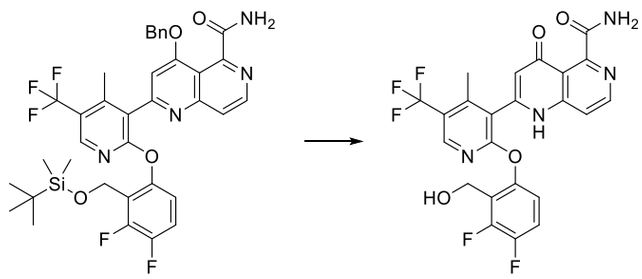
4-Benciloxi-2-[2-[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3,4-difluoro-fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo se preparó a partir de 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo y *terc*-butil-[[2,3-difluoro-6-[[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)-2-piridil]oxi]fenil]metoxi]-dimetil-silano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Compuesto 345, etapa 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 9.0 Hz, 1H), 6.79 (qd, J = 4.4, 1.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.56 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 0.64 (s, 9H), -0.14 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -60.6 (s, 3F), -139.0 (dd, J = 21.0, 8.4 Hz, 1F), -139.9 (ddd, J = 21.4, 9.5, 3.8 Hz, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 692.22, encontrada 693.17 $(M+1)^{+}$.

Etapa 2: 4-benciloxi-2-[2-[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3,4-difluoro-fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carboxamida



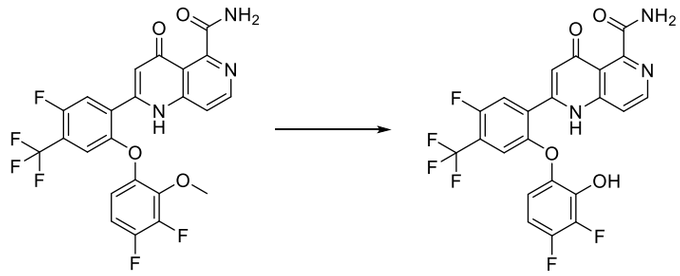
Una mezcla de 4-benciloxi-2-[2-[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3,4-difluoro-fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (20 mg, 0.029 mmol) y carbonato de potasio (12 mg, 0.087 mmol) en DMSO (2 ml) se trató con H_2O_2 (50 µl de 35 % p/p, 0.20 mmol) gota a gota mientras mantenía la temperatura de la solución < 20 °C. La mezcla se diluyó a temperatura ambiente durante 3 h después se diluyó con DCM (30 ml). La solución se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 4-benciloxi-2-[2-[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3,4-difluoro-fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carboxamida (20 mg, 95 %). ESI-MS *m/z* calc. 710.24, encontrada 711.2 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 2-[2-[3,4-difluoro-2-(hidroximetil)fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (346)



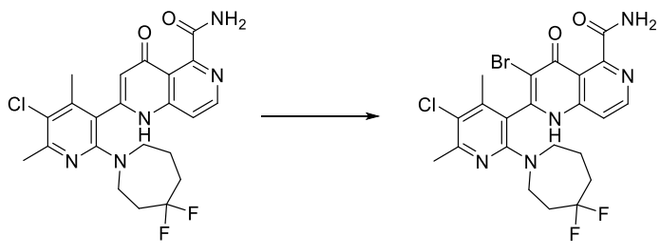
A una solución de 4-benciloxi-2-[2-[2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-3,4-difluoro-fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-naftiridin-5-carboxamida (160 mg, 0.225 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se añadió 10 % de Pd/C (24 mg, 0.023 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 8 h. La mezcla se filtró a través de Celite®, se enjuagó con acetato de etilo y se concentró *al vacío*. El residuo se cargó en un cartucho ISOLUTE SCX-2 (5 g, 25 ml) y se dejó reposar durante 10 min. La elución con metanol seguido de amoniaco al 10 % en metanol proporcionó 2-[2-[3,4-difluoro-2-(hidroximetil)fenoxi]-4-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (346, 83 mg, 69 %).[1]H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). [19]F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -62.1 (d, *J* = 35.2 Hz, 3F), -142.5 (dd, *J* = 20.5, 8.2 Hz, 1F), -143.0 (td, *J* = 10.1, 6.9 Hz, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 506.10, encontrada 507.14 $(M+1)^+$.

2-[2-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (347)



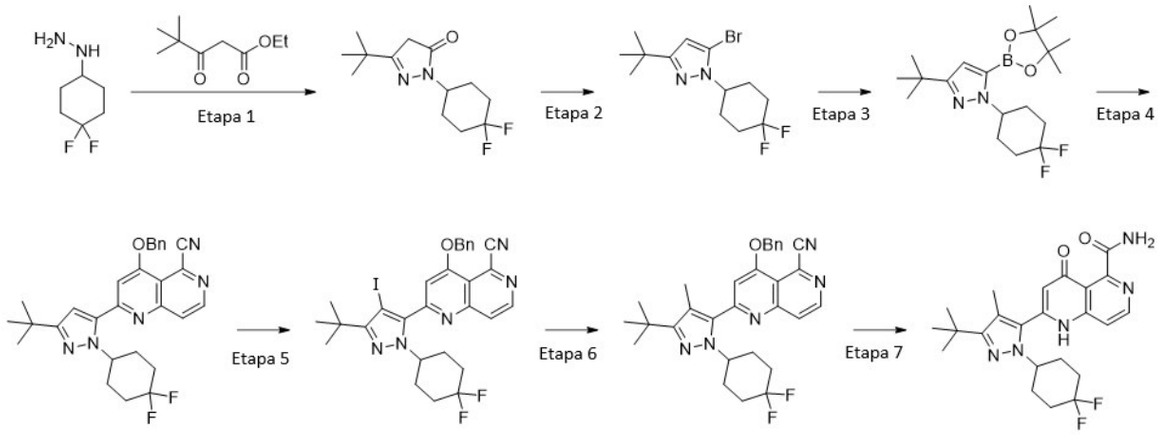
A una solución de 2-[2-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (152, 20 mg, 0.040 mmol) en DCM (1 ml) a ~0 °C se añadió una solución de BBr_3 (120 µl de 1.0 M en DCM, 0.12 mmol). Después de 1,5 horas se añadió BBr_3 adicional (120 µl de 1.0 M en DCM, 0.12 mmol) seguido de DCM (1 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se añadió BBr_3 adicional (120 µl de 1.0 M en DCM, 0.12 mmol) y DCM (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con metanol (1 ml) y NaOH acuoso (120 µl de 1.0 M, 0.12 mmol) y después se agitó durante 10 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua que contiene 0.1 % de gradiente de hidróxido de amonio) para proporcionar sal de 2-[2-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenoxi)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida bis-amonio (347,10.3 mg, 49 %). ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 9.2, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 495.07, encontrada 496.3 $(M+1)^+$.

3-bromo-2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (348)



A una solución de 2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (sal de HCl) (8 mg, 0.016 mmol) en DCM (300 µl) y ácido acético (150 µl) se añadió NBS (4 mg, 0.02 mmol) en una sola porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró, se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, 1-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl durante 15 min) para proporcionar 3-bromo-2-[5-cloro-2-(4,4-difluoroazepan-1-il)-4,6-dimetil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (348, 1.3 mg, 15 %). ESI-MS *m/z* calc. 539.05, encontrada 540.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.41 (m, 2H), 3.29 - 3.10 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.22 (s, 5H), 1.97 (m, 2H), 1.83 - 1.55 (m, 2H).

Esquema representativo



2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (349)

Etapa 1: 5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4*H*-pirazol-3-ona

A una suspensión de 2HCl de (4,4-difluorociclohexil)hidracina (3.0 g, 12.8 mmol) en etanol (60 ml) se añadió trietilamina (12.5 ml, 89.7 mmol) y una solución de 4,4-dimetil-3-oxo-pentanoate de etilo (2.64 g, 15.3 mmol) en etanol (10 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 días. Al enfriarse, los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se evaporó junto con heptano (2 x 20 ml) y metanol (2 x 30 ml). El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para permitir 5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4*H*-pirazol-3-ona (3.61 g, 98 %) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16 - 4.10 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.98 - 1.79 (m, 4H), 1.19 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -94.26 (br d, J = 237.1 Hz, 1F), -101.04 (br d, J = 237.1 Hz, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 258.15, encontrada 259.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 5-bromo-3-*terc*-butil-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol

A una suspensión agitadora de 5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4*H*-pirazol-3-ona (210 mg, 0.488 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió oxibromuro de fósforo (160 mg, 0.558 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con MTBE (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (0-5 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 5-bromo-3-*terc*-butil-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol (160 mg, 99 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.12 (s, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 4H), 2.04 - 1.84 (m, 4H), 1.26 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -95.37 (br. d, J = 235.7 Hz, 1F), -99.38 (br. d, J = 234.3 Hz, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 320.07, encontrada 321.1 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 3-*terc*-butil-1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

A una solución de 5-bromo-3-*terc*-butil-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol (738 mg, 2.16 mmol) en THF (20.5 ml) a -78 °C en argón se añadió *n*-BuLi en hexanos (1.5 ml de 1.6 M, 2.4 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (502 mg, 0.550 ml, 2.70 mmol) en THF (2 ml) y se continuó agitando a -78 °C durante 2 h. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml). La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3-*terc*-butil-1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (812 mg, 60 %). ESI-MS *m/z* calc. 368.24, encontrada 369.27 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.56 (s, 1H), 4.78-4.69 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 4H), 2.03-1.81 (m, 4H), 1.32 (s, 12H), 1.27 (s, 9H).

Etapa 4: 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo

A una solución de 3-*terc*-butil-1-(4,4-difluorociclohexil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (1.05 g, 2.00 mmol) y 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (590 mg, 2.00 mmol) en dioxano (16 ml), se añadió carbonato de potasio (552 mg, 3.99 mmol) y agua (4 ml), seguido de $Pd(PPh_3)_4$ (231 mg, 0.200 mmol). La mezcla resultante se calentó durante 1 h a 120 °C (radiación de microondas). La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (5-50 % de acetato de etilo/heptano) proporcionó 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (685 mg, 56 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.47-7.32 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.47-5.38 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 4H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.34 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 501.23, encontrada 502.3 $(M+1)^+$.

Etapa 5: 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-yodo-pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo

A una suspensión de 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (1.62 g, 3.13 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió NIS (845 mg, 3.76 mmol) y la mezcla se calentó durante 16 h a 90 °C. Se añadió NIS adicional (845 mg, 3.76 mmol) y el calentamiento continuó durante 6 h. Se añadió una porción adicional de NIS (1.06 g, 4.71 mmol) y el calentamiento continuó durante otras 16 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (120 ml), y el sólido resultante se recogió mediante filtración. El sólido se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó para proporcionar 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-yodo-pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (1.82 g, 86 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.47-7.34 (m, 4H), 5.58 (s, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H),

2.34-2.20 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.83-1.65 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 627.13, encontrada 628.25 $(M+1)^+$.

Alternativamente, el anillo de pirazol puede clorarse mediante el uso de NCS en condiciones análogas para proporcionar el intermediario 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-4-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (36 mg, 77 %). ESI-MS *m/z* calc. 535.20, encontrada 536.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 4H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.71 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

Alternativamente, el anillo de pirazol puede bromarse mediante el uso de NBS en condiciones análogas para proporcionar el intermediario 4-benciloxi-2-[4-bromo-5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (1.943 g, 93 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.87-1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 579.15, encontrada 580.2 $(M+1)^+$.

Etapa 6: 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo

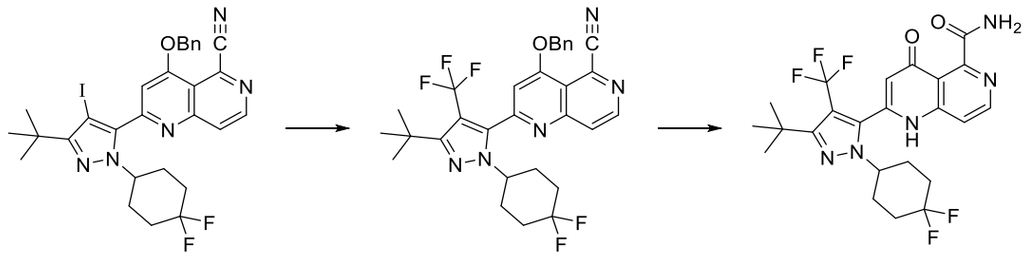
A una solución de 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-yodo-pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (129 mg, 0.191 mmol) y trimetilboroxina (48 mg, 0.38 mmol) en DMF (5 ml) se añadió carbonato de potasio (80 mg, 0.58 mmol) seguido de $Pd(dppf)Cl_2$ (14 mg, 0.019 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 1 h (radiación de microondas). La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (134 mg, 87 %). ESI-MS *m/z* calc. 515.25, encontrada 516.3 $(M+1)^+$.

Etapa 7: 2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

Una mezcla 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (215 mg, 0.380 mmol) en tolueno (5 ml) y TFA (5 ml, 65 mmol) se calentó a 70 °C durante 10 h. La mezcla se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, 20-100 % de acetonitrilo/agua que contiene 0.1 % de ácido fórmico) para proporcionar 2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (167 mg, 99 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 2.27-2.11 (m, 4H). 2.11 (s, 3H), 1.94-1.78 (m, 4H), 1.35 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 443.21, encontrada 444.22 $(M+1)^+$.

2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-(trifluorometil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (350)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-(trifluorometil)pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo



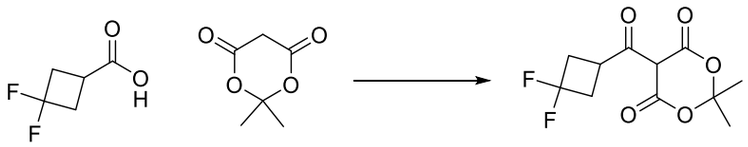
Una solución de 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-yodo-pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (89 mg, 0.14 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (136 mg, 90 µl, 0.71 mmol), HMPA (124 mg, 120 µl, 0.690 mmol) y yoduro de cobre (31 mg, 0.16 mmol) en DMF (2.6 ml) se agitó a 70 °C durante 20 h. Al enfriarse, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-(trifluorometil)pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (112 mg, 133 %). ESI-MS *m/z* calc. 569.22, encontrada 570.32 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 4H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H). Protones 2H a 1.72-1.55 oscurecidos por el pico de agua.

Etapa 2: 2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-(trifluorometil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida

Una solución de 4-benciloxi-2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-(trifluorometil)pirazol-3-il]-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo (252 mg, 0.423 mmol) en tolueno (5 ml) y TFA (5 ml, 65 mmol) se calentó a 70 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió, concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (40-100 % de acetonitrilo/agua que contenía 0.1 % de ácido fórmico) para proporcionar 2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-(trifluorometil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (135 mg, 63 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.35 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 2.16-1.87 (m, 8H), 1.34 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 497.19, encontrada 498.19 $(M+1)^+$.

Síntesis representativa del bloque de construcción del éster ceto

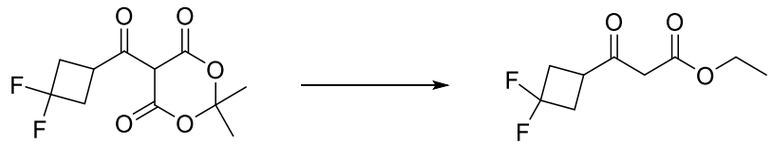
Etapa 1: 5-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



A una solución agitadora de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (10.0 g, 73.5 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C se añadió DMAP (9.0 g, 73.7 mmol), 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (10.6 g, 73.5 mmol) y EDCI (HCl) (16.8 g, 73.6 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después, la mezcla se inactivó con agua (200 ml) y

las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 2 N de HCl (2 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 5-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (17.1 g, 84 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32-4.27 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 4H), 1.74 (s, 6H).

Etapa 2: 3-(3,3-difluorociclobutil)-3-oxo-propanoato de etilo



Una solución de 5-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (10 g, 36.231 mmol) en IMS (Alcohol industrial metilado, 70 ml) se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar 3-(3,3-difluorociclobutil)-3-oxo-propanoato de etilo (7.5 g, 95 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.28-4.17 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.30-3.19 (m, 1H), 2.89-2.67 (m, 4H), 1.33-1.26 (m, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 206.08, encontrada 205.1 $(M-1)^-$.

Los siguientes compuestos se sintetizan mediante el uso de la ruta general mostrada para el compuesto 349. Los boronatos de pirazol se sintetizan a partir del alquilo o la aril hidrazina apropiados y el éster betaceto apropiado. El acoplamiento Suzuki seguido de la desprotección/hidrólisis de nitrilo adecuada proporciona los siguientes compuestos.

Tabla 13

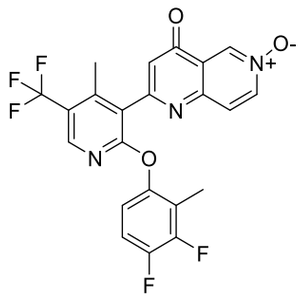
Compuesto núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
351	2-[5-*terc*-butil-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (mezcla de isómeros cis y trans)	461.48; 462.3	
352	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	481.42; 482.15	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.46 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.57-5.45 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 4H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 4H).
353	2-[5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	429.46; 430.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 2.39 - 2.17 (m, 4H), 2.11 - 1.78 (m, 4H), 1.34 (s, 9H).
354	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	483.43; 484.19	

Compuesto núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
355	2-[5-(3,3-difluorociclobutil)-2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	477.45; 478.21	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 4H), 2.30-2.13 (m, 4H), 1.99-1.80 (m, 7H).
356	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	495.45; 496.19	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.46 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.60-5.55 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 4H), 2.48-1.89 (m, 10H).
357	2-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-metil-pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	433.48; 434.21	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.92 (td, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).
358	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	477.45; 478.23	
359	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(1-metilciclobutil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	441.47; 442.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.39 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 2.53-1.88 (m, 14H), 1.54 (s, 3H).
360	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-5-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	509.47; 510.21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.65 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 4H), 2.41-1.75 (m, 13H).
361	2-[4-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	574.34; 574.13	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.71 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.79 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.41-1.72 (m, 10H).
362	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-4-metil-pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	491.48; 492.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.14 (q, *J* = 14.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.34 - 2.10 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.00 - 1.76 (m, 4H), 1.55 (s, 3H).
363	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-5-(1-metilciclobutil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	455.5; 456.23	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.32-1.81 (m, 16H), 1.49 (s, 3H).
364	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5,6-dihidro-4*H*-indazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	455.5; 456.23	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.32-2.09 (m, 4H), 2.00-1.64 (m, 6H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.29 (s, 6H).

Compuesto núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
365	2-[5-*terc*-butil-4-metil-2-[4-(trifluorometil)ciclohexil]pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (mezcla de isómeros cis y trans)	475.51; 476.4	
366	2-[4-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	561.08; 562.13	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 4.44-4.34 (s, 1H), 2.30-2.11 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.70 (s, 6H).
367	2-[4-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(1-metilciclobutil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	519.11; 520.13	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.62 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 5H), 1.90-1.71 (m, 3H), 1.55 (s, 3H).
368	3-bromo-2-[5-*terc*-butil-4-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	541.07; 542.24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.93 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 1H), 2.19 - 1.85 (m, 8H), 1.39 (s, 9H).
369	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-5-[1-(trifluorometil)ciclopentil]pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	523.5; 524.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.63 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 2.59 (td, *J* = 12.6, 6.1 Hz, 2H), 2.35-2.21 (m, 6H), 2.15 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.68-1.63 (m, 2H).
370	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	497.46; 498.21	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.00-1.78 (m, 4H), 1.62 (s, 6H).
371	2-[4-bromo-2-(4,4-difluorociclohexil)-5-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	556.35; 557.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.40 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.20 (q, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 4H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.60 (s, 3H).
372	2-[5-*terc*-butil-4-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	493.93; 494.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.39 - 2.01 (m, 5H), 1.99 - 1.74 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).
373	2-[5-*terc*-butil-4-cloro-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	463.91; 464.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 6.41 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 2.40 - 2.10 (m, 4H), 2.06 - 1.81 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).
374	2-[4-bromo-5-*terc*-butil-2-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	508.36; 509.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.31 (s, 1H), 2.31-2.21 (m, 4H), 2.02-1.79 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

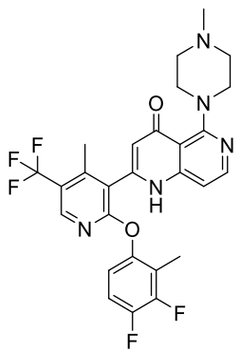
Compuesto núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	RMN (desplazamientos en ppm)
375	2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-4-metil-5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	495.45; 496.18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.64 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 2.38-2.17 (m, 7H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 2H), 1.38 (q, *J* = 3.8 Hz, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H).
376	2-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)pirazol-3-il]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida	419.45; 420.22	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.32 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 6.99-6.89 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).
377	2-(3-(*terc*-butil)-1-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	419.45; 420.21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.35 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).
378	2-(3-(*terc*-butil)-1-(4-fluorobencil)-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida	433.49; 434.21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.51 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.97 (td, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).
379	2-(3-(terc-butil)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida		
380	2-(3-(terc-butil)-1-((4,4-difluorociclohexil)metil)-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida		
381	2-(3-(terc-butil)-1-(4-fluoro-2-metilbencil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida		
382	2-(3-(terc-butil)-1-(4-fluoro-2-metilbencil)-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida		
383	2-(3-(terc-butil)-1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida		
384	2-(3-(terc-butil)-1-((3,3-difluorociclobutil)metil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida		

Ejemplo 18



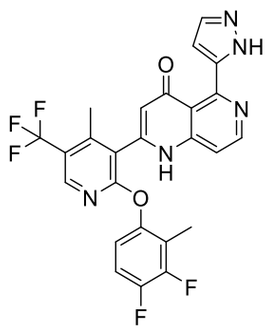
Se prepara 6-óxido de 2-(2-(3,4-difluoro-2-metilfenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-oxo-4l5-1,6-naftiridina (385) mediante un proceso análogo a los métodos descritos en la presente descripción.

Ejemplo 19



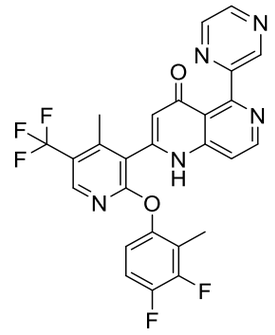
Se preparó 2-(2-(3,4-difluoro-2-metilfenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (386) mediante un proceso análogo a los métodos descritos en la presente descripción para el compuesto 188. ESI-MS *m/z* calc. 545.185, encontrada 546.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 20



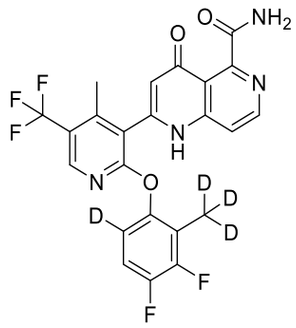
Se preparó 2-(2-(3,4-difluoro-2-metilfenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(1H-pirazol-5-il)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (387) mediante un proceso análogo a los métodos descritos en la presente descripción para el compuesto 212. ESI-MS *m/z* calc. 513.12, encontrada 514.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.43 (br s, 1H), 12.58 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.35 (q, J = 9.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.96 (br s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.03 (d, J = 2.3 Hz, 3H).

Ejemplo 21



Se preparó 2-(2-(3,4-difluoro-2-metilfenoxi)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(pirazin-2-il)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (388) mediante un proceso análogo a los métodos descritos en la presente descripción para el compuesto 212. ESI-MS *m/z* calc. 525.12, encontrada 526.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.81 - 8.73 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.15 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).

Ejemplo 22



Se prepara 2-(2-(3,4-difluoro-2-(metil-*d*$_3$)fenoxi-6-*d*)-4-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridin-5-carboxamida (389) mediante un proceso análogo a los métodos descritos en la presente descripción.

Ejemplo 23

Detección del ensayo E-VIPR y medición de las propiedades de inhibición del Na_V

Los canales de iones de sodio son proteínas dependientes de voltaje que pueden activarse induciendo cambios de voltaje de la membrana mediante la aplicación de campos eléctricos. El instrumento de estimulación eléctrica y los métodos de uso, denominados E-VIPR, se describen en la publicación internacional núm. WO 2002/008748 A3 y C.-J. Huang y otros Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006), ambos de los cuales se incorporan mediante referencia en su totalidad. El instrumento comprende un manipulador de placas de microtitulación, un sistema óptico para excitar el tinte de cumarina mientras se registran simultáneamente las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de formas de onda, un amplificador controlado por corriente o voltaje y pares de electrodos paralelos que se insertan en los pocillos de la placa de ensayo. Bajo control informático

integrado, este instrumento pasa protocolos de estímulo eléctrico programados por el usuario a las células dentro de los pocillos de la placa de microvaloración.

16-20 horas antes de ejecutar el ensayo en E-VIPR, las células HEK que expresan una forma truncada de Na_V 1.8 humano con actividad de canal completo se sembraron en placas de microtitulación de 384 pocillos, prerrecubiertas con matrigel, a una densidad de 25,000 células por pocillo. Se añadió 2.5-5 % del virus KIR2,1 BacMam a la suspensión celular final antes de sembrar en placas celulares. Las células HEK se cultivaron en el Medio de Eagle modificado (DMEM) de Dulbecco suplementado con 10 % de suero fetal bovino (suero fetal bovino, calificado; Sigma #F4135), 1 % de NEAA (Non-Essential Amino Acids, Gibco #11140), 1 % de HEPES (Gibco #15630), 1 % de Pen-Strep (Penicilina-estreptomicina; Gibco #15140) y 5 µg/ml de Blasticidina (Gibco #R210-01). Las células se expandieron en cámaras de cultivo CellSTACK de 5 capas o matraces de cultivo celular con tapas ventiladas, con 90-95 % de humedad y 5 % de CO_2.

Reactivos y soluciones madre:

100 mg/ml de Pluronic F-127 (Sigma #P2443), en DMSO seco

Placas compuestas: Fondo redondo de polipropileno de 384 pocillos Corning #3656

Placas celulares: placas tratadas con cultivo tisular de 384 pocillos (Greiner #781091-2B)

2.5-5 % del virus KIR 2,1 Bacmam (producido internamente), preparado como se describe en la Sección 3.3 de J. A. Fornwald y otros, Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016), cuyo contenido completo se incorpora mediante referencia. La concentración usada puede depender del título viral de cada lote.

5 mM de $DiSBAC_6(3)$, un aceptador de oxonol sensible al voltaje (número CAS 169211-44-3; 5-[3-(1,3-dihexilhexahidro-4,6-dioxo-2-tioxo-5-pirimidinyl)-2-propen-1-ilideno]-1,3-dihexildihidro-2-tioxo-4,6(1H,5H)-pirimidinadiona), en DMSO seco. La preparación de $DiSBAC_6(3)$ es análoga a la de $DiSBAC_4(3)$ como se describe en Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells, Gonzalez, J.E. y Tsien, R.Y. (1995) Biophys. J. 69, 1272–1280.

5 mM de CC2-DMPE, un donante de FRET de fosfolípidos de cumarina unidos a la membrana disponible comercialmente (número de catálogo de ThermoFisher Scientific K1017, número de CAS 393782-57-5; ácido tetradecanoico, 1,1'-[(1R)-1-[8-(6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)-3-hidroxi-3-oxido-8-oxo-2,4-dioxa-7-aza-3-fosfaoct-1-il]-1,2-etanodiil] éster) se preparó en DMSO seco. Ver también, Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer, Gonzalez, J.E. y Tsien, R.Y. (1997) Chem. Biol. 4, 269–277.

El compuesto de supresión de fondo del ensayo de voltaje (VABSC-1) se prepara en H_2O (89-363 mM, intervalo usado para mantener la solubilidad)

Suero humano (HS, Millipore #S1P1-01KL, o Sigma SLBR5469V y SLBR5470V como una mezcla 50 %/50 %, para 25 % de la concentración final del ensayo)

Amortiguador del baño 1:

Cloruro de sodio 160 mM (9.35 g/l), cloruro de potasio, 4.5 mM (0.335 g/l), glucosa 10 mM (1.8 g/l), cloruro de magnesio (anhidro) 1 mM (0.095 g/l), cloruro de calcio 2 mM (0.222 g/l), HEPES 10 mM (2.38 g/l) en agua.

Amortiguador del baño de Na/TMA Cl 1:

Cloruro de sodio 96 mM (5.61 g/l), Cloruro de potasio 4.5 mM (0.335 g/l), Tetrametilamonio (TMA)-Cl 64 mM (7.01 g/l), Glucosa 10 mM (1.8 g/l), Cloruro de magnesio (Anhidro) 1 mM (0.095 g/l), Cloruro de calcio 2 mM (0.222 g/l) HEPES 10 mM (2.38 g/l) en agua.

Solución de teñido de hexilo (2X concentración):

Amortiguador de baño 1 que contiene 0.5 % de β-ciclodextrina (hecho fresco antes de cada uso, Sigma #C4767), CC2-DMPE 8 μM y $DiSBAC_6(3)$ 2 μM. La solución se realizó añadiendo 10 % de solución madre de Pluronic F127 igual a los volúmenes combinados de CC2-DMPE y $DiSBAC_6(3)$. El orden de la preparación fue mezclar primero Pluronic y CC2-DMPE, después añadir $DiSBAC_6(3)$ y después, mientras se agita, añadir el Baño 1/β-Ciclodextrina.

Amortiguador de carga compuesto (2X concentración): Amortiguador de Na/TMA Cl de baño 1 que contiene HS (omitido en experimentos ejecutados en ausencia de suero humano (HS)) 50 %, 1 mM de VABSC-1, 0.2 mg/ml de BSA (en Baño-1), 9 mM de KCl, 0.625 % de DMSO.

Protocolo de ensayo (7 pasos clave):

1) Para alcanzar la concentración final en cada pocillo, 375 nl de cada compuesto se sembraron previamente (en DMSO puro) en placas de compuestos de polipropileno a una concentración final deseada de 240x a partir de una concentración madre intermedia de 0.075 mM, en una respuesta de dosis de 11 puntos, dilución 3 veces, que da como resultado una dosis superior de 300 nM de concentración final en la placa celular. El control del vehículo (DMSO puro) y el control positivo (un inhibidor de $Na_V1.8$ establecido, 25 μM final en el ensayo en DMSO) se añadieron manualmente a las columnas más externas de cada placa respectivamente. La placa de compuesto se volvió a rellenar con 45 μl por pocillo de amortiguador de carga compuesto, que dio como resultado una dilución de 240 veces del compuesto después de una transferencia 1:1 del compuesto a la placa celular (ver Etapa 6). La concentración final de DMSO para todos los pocillos del ensayo fue del 0.625 % (0.75 % de DMSO se complementó al amortiguador de carga de compuestos para una concentración final de DMSO del 0.625 %). Este protocolo de dilución del ensayo se ajustó para permitir que se probara un intervalo de dosis más alto en presencia de HS o si se alteraba el volumen final del ensayo.

2) Se preparó la solución de teñido de hexilo.

3) Se prepararon placas celulares. El día del ensayo, se aspiró el medio y las células se lavaron tres veces con 80 μl de amortiguador de Baño-1 manteniendo un volumen residual de 25 μl en cada pocillo.

4) Se dispensaron 25 µl por pocillo de solución de teñido de hexilo en las placas celulares. Las células se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente o en condiciones ambientales en la oscuridad.

5) Se dispensaron 45 µl por pocillo de amortiguador de carga compuesto en placas compuestas.

6) Las placas celulares se lavaron tres veces con 80 µl por pocillo de amortiguador de Baño-1 dejando 25 µl de volumen residual. Después se transfirieron 25 µl por pocillo de la placa compuesta a cada placa celular. La mezcla se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente/condiciones ambientales.

7) La placa celular que contiene el compuesto se leyó en E-VIPR mediante el uso del amplificador controlado por corriente para suministrar pulsos de onda de estimulación mediante el uso de una forma de onda bifásica simétrica. Los protocolos de estímulo eléctrico programados por el usuario fueron de 1.25-4 Amps y el ancho de pulso de 4 milisegundos (dependiendo de la composición del electrodo) se suministraron a 10 Hz durante 10 segundos. Se realizó un registro previo al estímulo para cada pocillo durante 0.5 segundos para obtener el valor inicial de intensidades no estimuladas. A la forma de onda estimuladora le siguió 0.5 segundos de registro posterior a la estimulación para examinar la relajación hasta el estado de reposo. Todas las respuestas E-VIPR se midieron a una tasa de adquisición de 200 Hz.

Análisis de datos:

Los datos se analizaron y notificaron como relaciones normalizadas de intensidades de emisión medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. La respuesta en función del tiempo se informó como las relaciones obtenidas mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$R(t) = \frac{(\text{intensidad}_{460\,nm})}{(\text{intensidad}_{580\,nm})}$$

Los datos se normalizaron mediante el cálculo de las relaciones inicial (R_i) y final (R_f). Estos fueron los valores de relación promedio durante la parte o la totalidad del período de preestimulación y durante los puntos de muestra durante el período de estimulación. Después se calculó la relación de fluorescencia (R_f/R_i) y se informó en función del tiempo.

Las respuestas de control se obtuvieron mediante la realización de ensayos en presencia del control positivo y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo del vehículo DMSO). Las respuestas a los controles negativo (*N*) y positivo (*P*) se calcularon como antes. El % de actividad *A* del antagonista compuesto se definió entonces como:

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

donde X es la amplitud máxima de la respuesta de la relación o el número de picos de potencial de acción, al comienzo del tren de pulsos en presencia del compuesto de prueba. Con el uso de este

protocolo de análisis, se trazaron curvas de respuesta a la dosis y se generaron valores de IC_{50} para varios compuestos de la presente invención.

Los compuestos que tienen un valor de IC_{50} medido inferior a 0.5 μM en el ensayo E-VIPR descrito anteriormente incluyen: 5, 7-27, 29-31, 33-36, 39-71, 73-82, 84-94, 96-132, 134-137, 139-152, 154-156, 158-169, 171-174, 176-178. 180-192, 194-280, 283-302, 304, 306-311, 313-319, 321-330, 332, 333, 335-345, 349-378, y 386-388.

Los compuestos que tienen un valor de IC_{50} medido inferior a 2 μM y mayor o igual a 0.5 μM en el ensayo E-VIPR descrito anteriormente incluyen: 3, 4, 28, 32, 38, 95, 133, 138, 170, 175, 179, 281, 282, 312, 320, 331, 346, y 347.

Los compuestos que tienen un valor de IC_{50} medido inferior a 5 μM y superior o igual a 2 μM en el ensayo E-VIPR descrito anteriormente incluyen: 6 y 334.

Los compuestos que tienen un valor de IC_{50} medido superior o igual a 5 μM en el ensayo E-VIPR descrito anteriormente incluyen: 1, 2, 37, 153, 193, 303, y 305.

No se determinó un valor de IC_{50} en el ensayo E-VIPR descrito para los compuestos 72, 83, 157, 348, 379-385, y 389.

Muchas modificaciones y variaciones de las modalidades descritas en la presente descripción pueden realizarse sin apartarse del alcance, como es evidente para los expertos en la técnica. Las modalidades específicas descritas en la presente descripción se ofrecen solo a modo de ejemplo.