COMPUESTOS DE HETEROARILO PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

REFERENCIAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/333,873, presentada el 22 de abril de 2022, cuyo contenido 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 daños adicionales en tejidos lesionados. No obstante, hay muchas afecciones en donde el dolor persiste más allá de su utilidad o donde 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 sensitivos (Dieleman, J.P., y otros, Índices de incidencia y tratamiento de afecciones de dolor neuropático en la población general. *Pain*, 2008. 137(3): p. 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 NaV1.8 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 NaVs 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 NaV en la iniciación y propagación de las señales neuronales, los antagonistas que reducen las corrientes NaV pueden prevenir o reducir la señalización neuronal y los canales NaV 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 NaV. 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 eficaces 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 NaV1.8 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 NaV1.8 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). NaV1.8 está implicado en el disparo espontáneo en neuronas dañadas, como las que impulsan el dolor neuropático (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na+ channel NaV1.8 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., et al., A-803467, a potent and selective NaV1.8 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., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel NaV1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. Pain, 2006. 123(1-2): pág. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. Pain, 2002. 95(1-2): pág. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of NaV1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. Neuroscience, 2007. 146(2): pág. 812-21; Huang, H.L., et al., 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., et al., 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., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. Pain, 2000. 85(1-2): pág. 41-50; Yiangou, Y., et al., 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., et al., 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., et al., 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., et al., 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., et al., 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., et al., 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., et al., 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 del mismo.

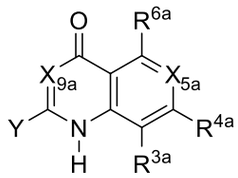
En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables.

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 fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_{5a} es N, $N^+–O^-$ o $N^+–CH_3$;

X_{9a} es N o CR^{9a};

R^{3a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6),–(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2,–O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6),–$C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o–$C(S)NH_2$;

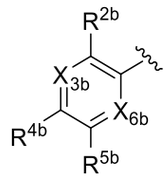
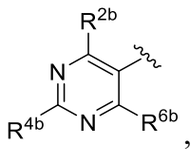
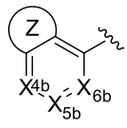
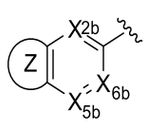
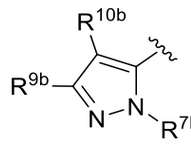
R^{4a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6,alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6),–(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-

NH_2,–O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6),–C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o–C(S)NH_2;

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –NHC(O)NH_2, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –C(NH)NH_2, –C(S)NH_2, –SO_2NH_2, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$;

R^{9a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o –C(S)NH_2;

cada $R^{a'}$ es independientemente halo, –OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o –C(O)NH_2;

Y es  ,  ,  ,  , o  ;

X_{2b} es N o CR^{2b};

X_{3b} es N o CR^{3b};

X_{4b} es N o CR^{4b};

X_{5b} es N o CR^{5b};

X_{6b} es N o CR^{6b};

Z es un anillo aromático o no aromático de 5-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno y está sustituido opcionalmente con uno o más R^z;

R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6),–C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$,- cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo

C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{3b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{4b} es H; halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halo y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$;

R^{5b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

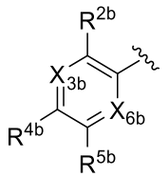
R^{6b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

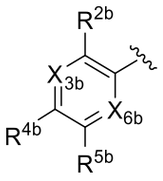
R^{7b} es alquilo C1-C_6;

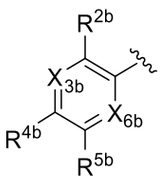
R^{9b} es alquilo C1-C_6;

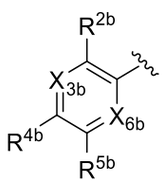
R^{10b} es H o halo;

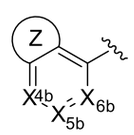
cada $R^{b'}$ es independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y R^z es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, –CN, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o –C(O)OH; siempre que:

(i) si Y es  , X_{3b} es CR^{3b}, y X_{6b} es CR^{6b}, entonces no más de tres de R^{2b}, R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} son H; y

(ii) si Y es  , X_{3b} es N, y X_{6b} es CR^{6b}, entonces no más de tres de R^{2b}, R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} son H; y

(iii) si Y es  , X_{3b} es CR^{3b}, y X_{6b} es N, entonces no más de tres de R^{2b}, R^{3b}, R^{4b} y R^{5b} son H; y

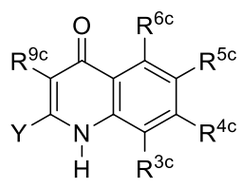
(iv) si X_{9a} es N, Y es  , X_{3b} es CR^{3b} y X_{6b} es CR^{6b}, entonces no más de dos de R^{2b}, R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} son halo; y

(v) si X_{9a} es N, Y es  , X_{4b} es CR^{4b}, X_{5b} es CR^{5b}, y X_{6b} es CR^{6b}, entonces:

no más de dos de R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} son H; o

Z se sustituye por uno o más R^z.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II):



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

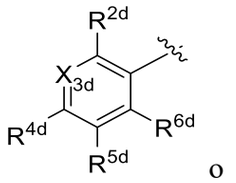
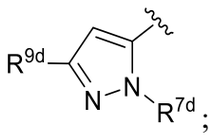
R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6;

R^{4c} es H, halo, –CN o alcoxi de C_1-C_6;

R^{5c} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o –C(O)O(alquilo C_1-C_6);

R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6, $C(O)NH_2$ o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno;

R^{9c} es H, alquilo C_1-C_6,–(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-O(alquilo C_1-C_6), o –C(O)O(alquilo C_1-C_6);

Y es  o  ;

X_{3d} es N o CR^{3d};

R^{2d}, R^{3d} y R^{4d} se definen de la siguiente manera:

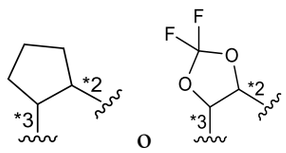
(i) R^{2d} es H, halo, –OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 o

(ii) –(alquileno C_1-C_6)-OH;

R^{3d} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6; y

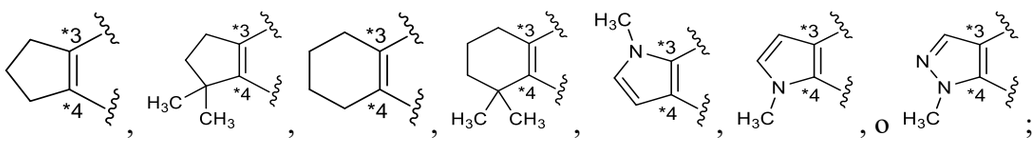
R^{4d} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o cicloalquilo C_3-C_6, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6 cicloalquilo)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN; o

(ii) R^{2d} and R^{3d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula:

 o ; y

R^{4d} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o cicloalquilo C_3-C_6, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6 cicloalquilo)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN; o

(iii) R^{2d} es H, halo, –OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 o –(alquileno C_1-C_6)-OH; y R^{3d} y R^{4d}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula:

 ;

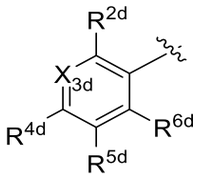
R^{5d} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o –C(O)(alquilo C_1-C_6);

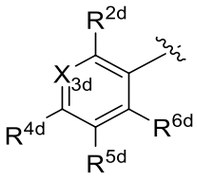
R^{6d} es H, halo o alquilo C_1-C_6;

R^{7d} es alquilo C_1-C_6; y

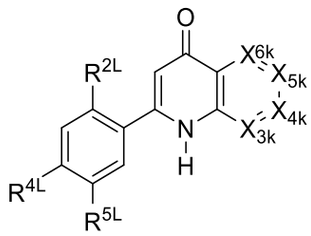
R^{9d} es alquilo C_1-C_6;

siempre que:

(i) si Y' es  y X_{3d} es CR^{3d}, entonces no más de cuatro de R^{2d}, R^{3d}, R^{4d}, R^{5d} y R^{6d} son H; y

(ii) si Y' es  y X_{3d} es N, entonces no más de tres de R^{2d}, R^{4d}, R^{5d} y R^{6d} son H.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III):



(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_{3k} es N o CH;

X_{4k} es N o CH;

X_{5k} es N o CR^{5k};

X_{6k} es N, $N^+–O^-$ o CR^{6k};

R^{5k} es H, alcoxi C_1-C_6, –OH, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $–N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$;

R^{6k} es H, –OH, alcoxi C_1-C_6, o $–C(O)NH_2$;

R^{2L} es alquilo C_1-C_6;

R^{4L} es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C6)–; y

R^{5L} es H, halo o alquilo C_1-C_6,

siempre que:

(i) al menos uno de X_{3k}, X_{4k} y X_{5k} es N, o X_{6k} es N o $N^+–O^-$; y

(ii) no más de dos de X_{3k}, X_{4k}, X_{5k} y X_{6k} son N; y

(iii) si X_{6k} es $N^+–O^-$, entonces X_{3k} y XTM_{4k} son CH, y X_{5k} es CR^{5k}; y

(iv) si X_{5k} es N, entonces X_{4k} es N.

A los efectos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th 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", 5.° 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, el término "compuestos de la invención" se refiere a los compuestos de fórmulas (I), (II), y (III) y todas las modalidades de las mismas (por ejemplo, fórmulas (I-A), (I-B),

(I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), etc.), como se describen en la presente, y a los compuestos identificados en la Tabla A y la Tabla B.

Como se describe en la presente, los compuestos de la invención comprenden múltiples grupos variables (por ejemplo, X_{5a}, R^{4a}, Y, Z, 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 pretenden entenderse como las entendería un experto en la técnica. Por ejemplo, con respecto a las fórmulas (III) y (III-A), X_{6k} y X_{5k} se conectan mediante un enlace doble, y X_{5k} y X_{4k} se conectan mediante un enlace único, aunque los enlaces entre estos grupos pueden oscurecerse mediante las etiquetas de los átomos en las estructuras químicas. Además, un sustituyente representado como "CF_3" o "F_3C" en una estructura química se refiere a un sustituyente trifluorometilo, independientemente de cuál de las representaciones 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 de 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 de 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, 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, 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, el término "haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo que tiene el número especificado de átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se reemplazan por grupos halo. Por ejemplo, un grupo "haloalquenilo C_1-C_6" es un grupo alquenilo que tiene entre uno y seis átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquenil se reemplazan por grupos halo.

Como se usa en la presente, 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 "alquileno" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburos divalente, recto o ramificado 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 por dos enlaces simples. Por ejemplo, un grupo "alquenileno C_2-C_6" es un grupo alquenileno que tiene entre dos y seis átomos de carbono.

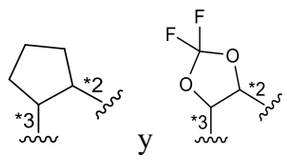
Como se usa en la presente, el término "haloalquileno" se refiere a un grupo alquileno que tiene el número especificado de átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquileno se reemplazan por grupos halo. Por ejemplo, un grupo "haloalquileno C_1-C_6" es un grupo alquileno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

Como se usa en la presente, el término "heterociclilo" se refiere a un radical estable, no aromático, mono-, bi-, o tricíclico (fundido, 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 un número especificado de átomos de anillo, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. Los anillos heterocíclicos pueden saturarse, o pueden 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).

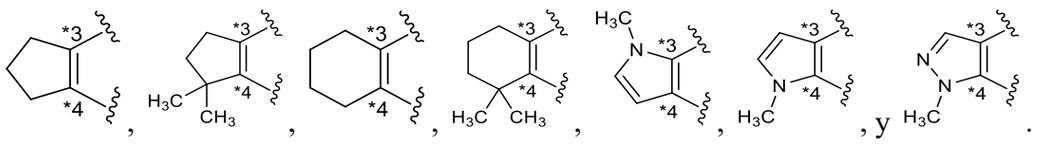
Como se usa en la presente, el término "heteroaril" se refiere a un radical de anillo mono, bi o tricíclico estable que tiene el número especificado de átomos de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo aromático en el sistema contiene uno o más heteroátomos (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, las etiquetas tales como "*2" y "*3", tales como las que se muestran en las siguientes estructuras, designan los átomos de carbono a los que se unen los grupos R correspondientes (en este caso, los grupos R^{2d} y R^{3d}, respectivamente):



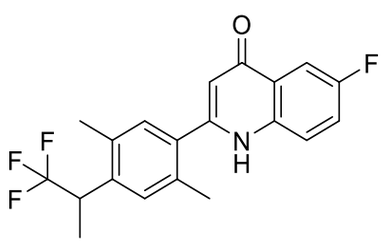
y .

De manera similar, "*3" y "*4" en las siguientes estructuras designan los átomos de carbono a los que se unen los grupos R^{3d} y R^{4d}, respectivamente:



A menos que se especifique lo contrario, los compuestos de la invención, ya sea que se identifiquen por nombre químico o la 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, el prefijo "*rac*-", cuando se usa en relación con un compuesto quiral, se refiere a una mezcla racémica 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.

Como se usa en la presente descripción, el término "compuesto", cuando se refiere a los compuesto 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 la misma, se designa como protio, el

protio está presente en la posición especificada con al menos la concentración de abundancia natural de protio.

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

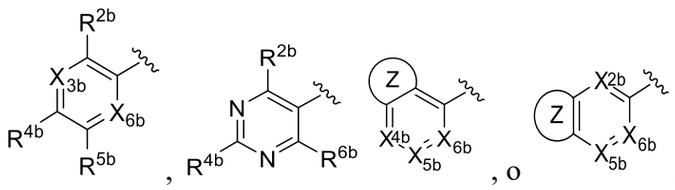
Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, incorporado en su totalidad en la presente mediante referencia.

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 del mismo, 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 del mismo, se designa como deuterio, tal compuesto (o sal) tiene un factor de enriquecimiento isotópico para tal átomo de al menos 3,000 (~45 % de incorporación de deuterio). En algunas modalidades, si un factor de enriquecimiento isotópico es al menos 3500 (incorporación de deuterio de ~52.5 %), al menos 4,000 (incorporación de deuterio de ~60 %), al menos 4,500 (incorporación de deuterio de ~67.5 %), al menos 5,000 (incorporación de deuterio de ~75 %), al menos 5,500 (incorporación de deuterio de ~82.5 %), al menos 6,000 (incorporación de deuterio de ~90 %), al menos 6,333.3 (incorporación de deuterio de ~95 %), al menos 6,466.7 (incorporación de deuterio de ~97 %), al menos 6,600 (incorporación de deuterio de ~99 %) o al menos 6,633.3 (incorporación de deuterio de ~99.5 %).

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde:

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

Y es  , , o ;

R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos; y R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –

(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5a} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5a} es N^+–O^-. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{5a} es N^+–CH_3.

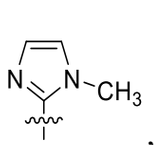
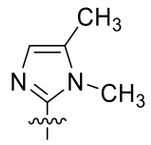
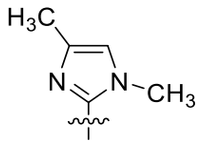
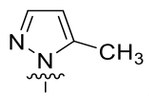
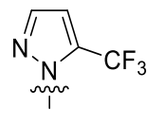
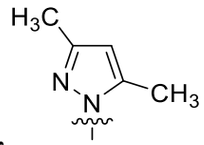
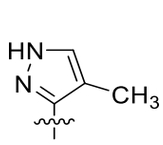
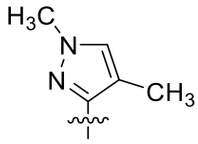
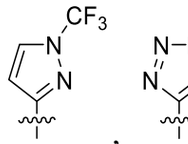
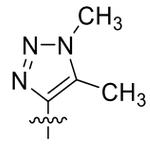
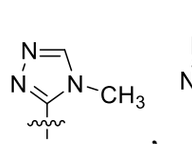
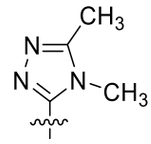
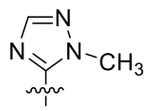
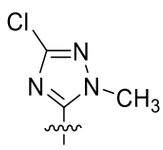
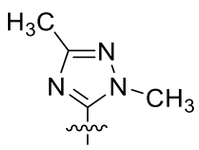
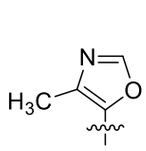
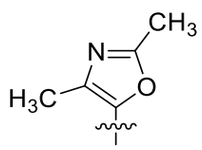
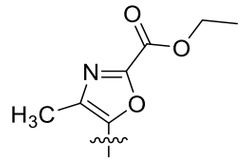
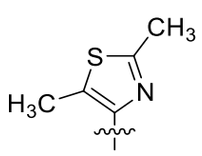
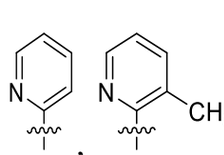
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{9a} es CR^{9a}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde X_{9a} es CR^{9a} y R^{9a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, –C(O)OH, o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{9a} es CR^{9a} y R^{9a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es halo. En otras modalidades, R^{9a} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es –C(O)OH. En otras modalidades, R^{9a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), R^{9a} es H, Cl, Br, $–CH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, –C(O)OH, o $–C(O)OCH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{9a} es CR^{9a} y R^{9a} es H, Cl, Br, $–CH_3$, $–OCH_3$ u $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es H. En otras modalidades, R^{9a} es Cl. En otras modalidades, R^{9a} es Br. En otras modalidades, R^{9a} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–C(O)OCH_3$.

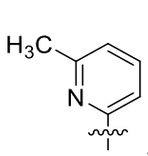
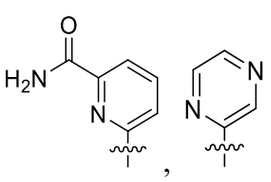
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{3a} es H o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{3a} es H o $–CH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{3a} es H. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{3a} es $–CH_3$.

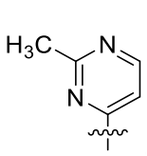
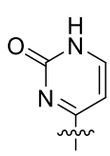
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4a} es H.

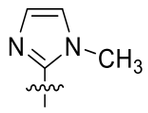
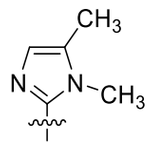
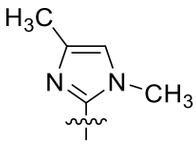
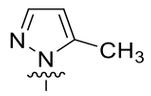
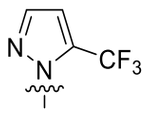
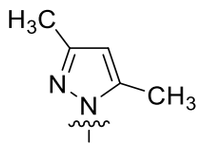
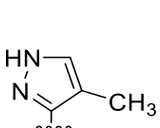
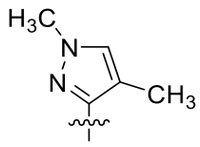
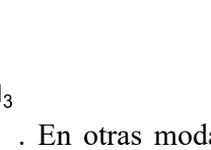
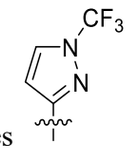
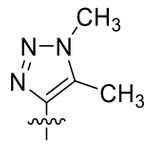
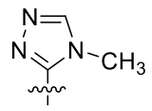
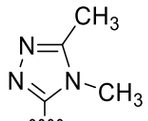
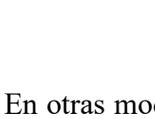
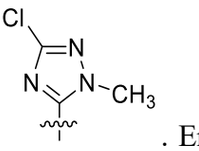
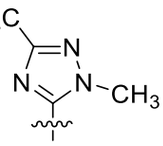
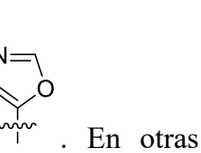
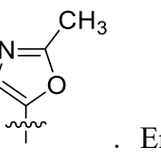
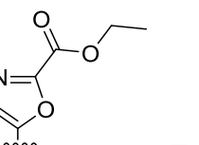
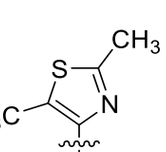
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6a} es H, –CN, alquilo C_1-C_6, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$, o

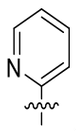
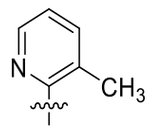
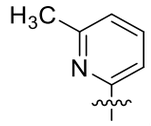
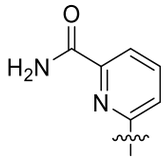
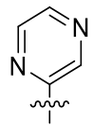
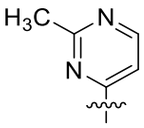
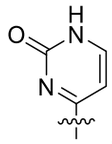
heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es independientemente Cl, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–C(O)OCH_2CH_3$, o $–C(O)NH_2$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6a} es H, –CN, alcoxi C_1-C_6, –NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)NH2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o –C(S)NH2. En otras modalidades, R^{6a} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6a} es –NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es–O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –$C(NH)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–SO_2NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es independientemente Cl, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–C(O)OCH_2CH_3$ o–C(O)NH2. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6a} es H, –CN, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $–NH(CH_3)$, $–N(CH_3)_2$, $–NHC(O)NH_2$, $–NHC(O)NHCH_3$, –OH, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH(CH_3)$, $–C(O)N(CH_3)_2$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(NH)NH_2$,$–C(S)NH_2$, –SO2NH_2,

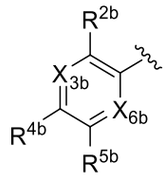
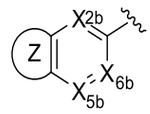
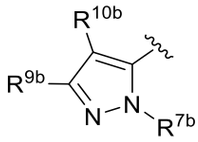
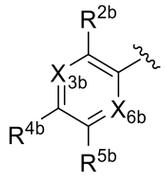
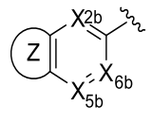
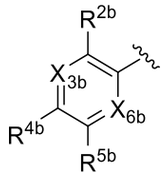
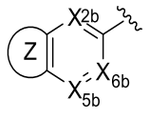
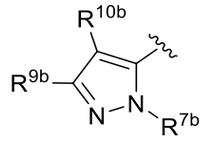

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6a} es H, –CN, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$,–$NH(CH_3)$, –OH, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH(CH_3)$, $–C(O)N(CH_3)_2$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, o $–C(S)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es H. En otras

modalidades, R^{6a} es –CN. En otras modalidades, R^{6a} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NH(CH_3)$. En otras modalidades, R^{6a} es –OH. En otras modalidades, R^{6a} es$–OCH_2CH_2OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)NH(CH_3)$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)OH. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(S)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NHCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(NH)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–SO_2NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es . En otras modalidades, R^{6a} es .


. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
.

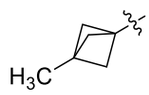
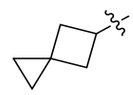
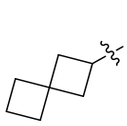
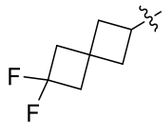
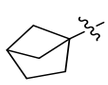
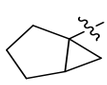
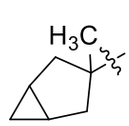
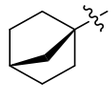
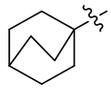
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde Y es 
, 
, o 
. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde Y es 
o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

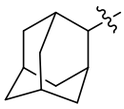
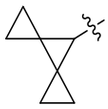
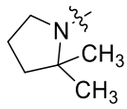
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

X_{3b} es CR^{3b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es halo. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{3b} es H, F, $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, $–CH_3$, o $–CF_3$. En otras modalidades, R^{3b} es H. En otras modalidades, R^{3b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{3b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{3b} es D. En otras modalidades, R^{3b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{3b} es F.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6b} es halo. En otras modalidades, R^{6b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, F, o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es H. En otras modalidades, R^{6b} es F. En otras modalidades, R^{6b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es D. En otras modalidades, R^{6b} es $–C(CD_3)_3$.

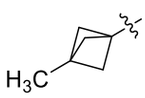
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, o $–C(O)O$(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es halo. En otras modalidades, R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(O)O$(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2b} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2CH_2CH_2OH$, o $–C(O)OCH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2b} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_3$, o $–CH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es H. En otras modalidades, R^{2b} es F. En otras modalidades, R^{2b} es Cl. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es D. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(O)OCH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$; y cada $R^{b'}$ es $–CH_3$ o $–CF_3$ independientemente. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es halo. En otras modalidades, R^{4b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$. En otras modalidades, R^{4b} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es alquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{4b} es arilo C_6-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es cicloalquilo C_3-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En otras modalidades, el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$; y cada $R^{b'}$ es independientemente $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CHF_2)$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–CH_2C(CH_3)_2F$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, $–CH=C(CH_3)_2$, $–OCF_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$, $–C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$, $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$, $–C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$, $–C(O)OCH_3$, $–Si(CH_3)_3$, fenilo, 1-metilciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclobutilo, 3,3-difluoro-1-metilciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopentilo, 1-trifluorometilciclopentilo, 3,3-difluoro-1-metilciclopentilo, 4,4-difluoro-1-metilciclohexilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

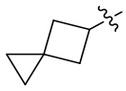
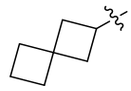
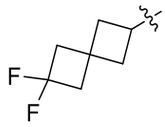
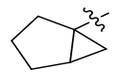
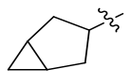
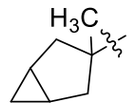
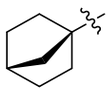
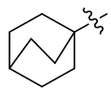
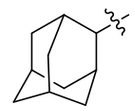
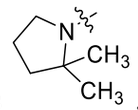
 ,  , 

, 

. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4b} es H, Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$, $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$, $–Si(CH_3)_3$, o 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es H. En otras modalidades, R^{4b} es Cl. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(=CH_2)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–Si(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es D. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es 1-(metil-d_3)ciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CD_3)(CH_3)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(^{13}CD_3)(CH_3)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $C(CD_3)_2(CD_2OH)$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{5b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es halo. En otras modalidades, R^{5b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es cicloalquilo C_3-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{5b} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, o ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es H. En otras modalidades, R^{5b} es F. En otras modalidades, R^{5b} es Cl. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R5b es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es D. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CH_3)_2(CHF_2)$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_2C(CH_3)_2F$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH=C(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{5b} es $–OCF_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(O)OCH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es fenilo. En otras modalidades, R^{5b} es 1-metilciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es ciclobutilo. En otras modalidades, R^{5b} es 1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{5b} es 3,3-difluoro-1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{5b} es ciclopentilo. En otras modalidades, R^{5b} es 1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{5b} es 1-trifluorometilciclopentilo. En otras modalidades, R^{5b} es 3,3-difluoro-1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{5b} es 4,4-difluoro-1-metilciclohexil.

En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es 

. En otras

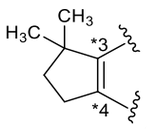
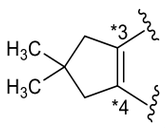
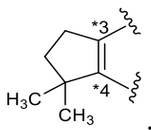
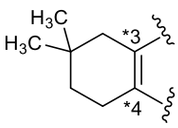
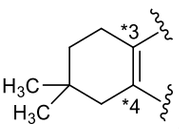
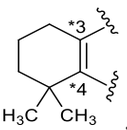
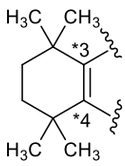
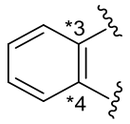
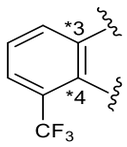
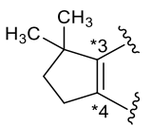
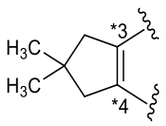
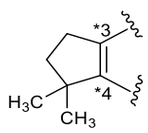
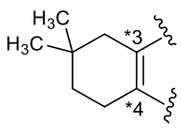
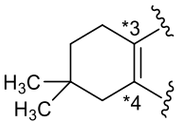
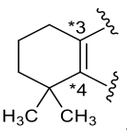
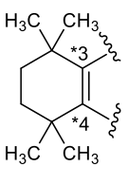
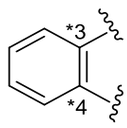
modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es  . En otras modalidades, R^{5b} es .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{2b} es CR^{2b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{2b} es CR^{2b} y R^{2b} es H o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{2b} es CR^{2b} y R^{2b} es H o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es H. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es CR^{5b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{5b} es CR^{5b} y R^{5b} es H o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{5b} es CR^{5b} y R^{5b} es H o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es H. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{6b} es CR^{6b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, alquilo C_1-C_6, –OH, o $–N(C_1\text{-}C_6 \text{ alquilo})_2$. En otras modalidades, R^{6b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(\text{alquilo } C_1\text{-}C_6)_2$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, $–CH_3$, –OH, $–N(CH_3)_2$, $–N(CH_2CH_2CH_2)_3$, $–N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$, $–N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$, o $–N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$. En otras

modalidades, R^{6b} es H. En otras modalidades, R^{6b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es –OH. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH_2CH_2)_3$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde Z es un carbociclo aromático o no aromático de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno a cuatro R^z. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde Z es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  .

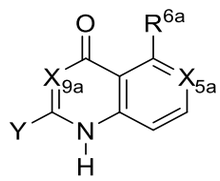
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^z es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^z es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^z es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^z es $–CH_3$ o $–CF_3$. En otras modalidades, R^z es $–CH_3$. En otras modalidades, R^z es $–CF_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{7b} es $–CH_3$ o $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{7b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{7b} es $–CH(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{9b} es $–C(CH_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{10b} es H o Cl. En otras modalidades, R^{10b} es H. En otras modalidades, R^{10b} es Cl.

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



(I-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

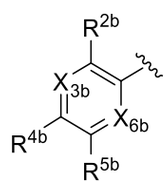
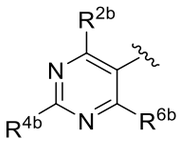
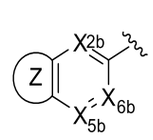
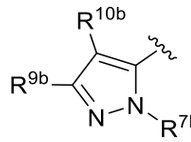
X_{5a} es N o $N^+–O^-$;

X_{9a} es N o CR^{9a};

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$;

R^{9a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

cada $R^{a'}$ es independientemente halo, –OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(O)NH_2$;

Y es  ,  ,  , o  ;

X_{2b} es N o CR^{2b};

X_{3b} es N o CR^{3b};

X_{4b} es N o CR^{4b};

X_{5b} es N o CR^{5b};

X_{6b} es N o CR^{6b};

Z es un anillo aromático o no aromático de 5-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno y está sustituido opcionalmente con uno o más R^z;

R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6),–C(O)O(alquilo C_1-C_6),–Si(alquilo C_1-C_6)$_3$,- cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{3b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-$C_{6)\text{-OH,}}$ –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH,,–C(O)(alquilo C_1-C_6),–C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprenden de 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$;

R^{5b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{6b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_2-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo

C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{7b} es alquilo C1-C_6;

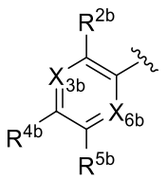
R^{9b} es alquilo C1-C_6;

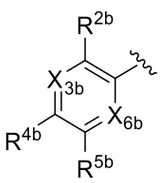
R^{10b} es H o halo;

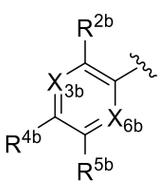
cada $R^{b'}$ es independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y

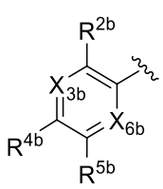
R^z es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, –CN, –C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$ o –C(O)OH;

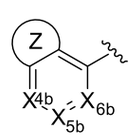
siempre que:

(i) si Y es  , X_{3b} es CR^{3b}, y X_{6b} es CR^{6b}, entonces no más de tres de R^{2b}, R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} son H; y

(ii) si Y es  , X_{3b} es N, y X_{6b} es CR^{6b}, entonces no más de tres de R^{2b}, R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} son H; y

(iii) si Y es  , X_{3b} es CR^{3b}, y X_{6b} es N, entonces no más de tres de R^{2b}, R^{3b}, R^{4b} y R^{5b} son H; y

(iv) si X_{9a} es N, Y es  , X_{3b} es CR^{3b} y X_{6b} es CR^{6b}, entonces no más de dos de R^{2b}, R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} son halo; y

(v) si X_{9a} es N, Y es  , X_{4b} es CR^{4b}, X_{5b} es CR^{5b}, y X_{6b} es CR^{6b}, entonces:

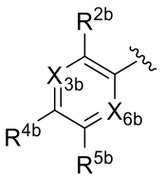
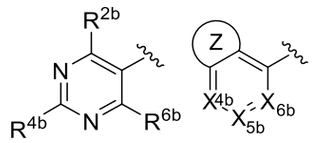
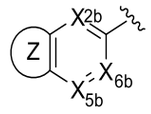
no más de dos de R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} son H; o

Z se sustituye por uno o más R^z.

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

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_6, –NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-

C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o –C(S)NH_2;

Y es  ,  , o  ;

R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos; y

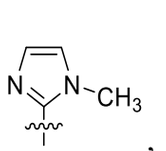
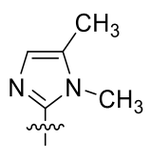
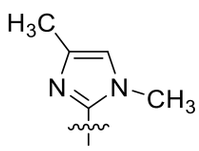
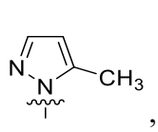
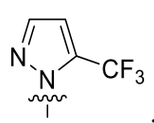
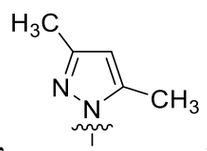
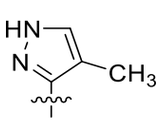
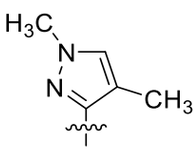
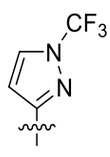
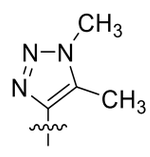
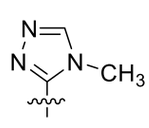
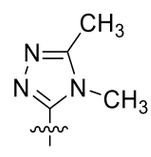
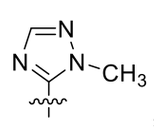
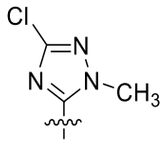
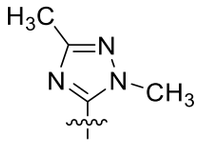
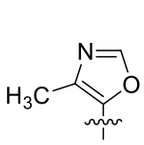
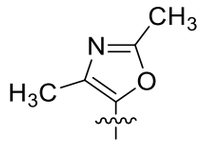
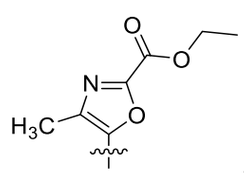
R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6,(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos.

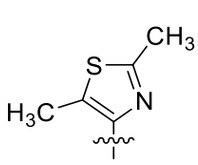
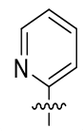
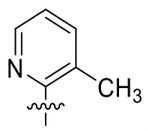
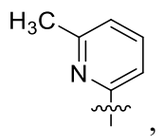
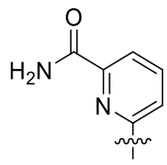
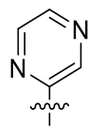
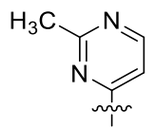
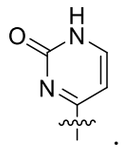
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5a} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5a} es N^+–O^-.

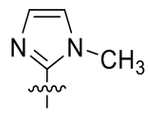
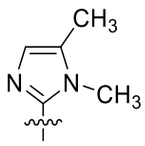
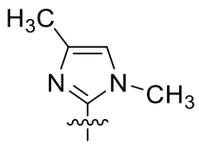
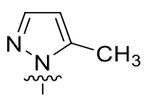
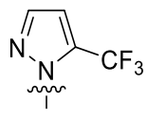
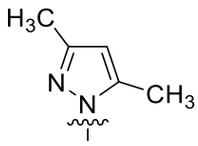
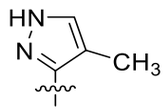
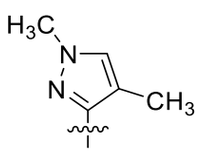
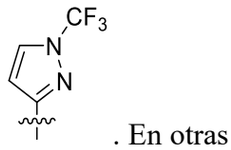
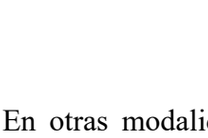
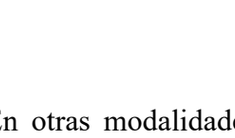
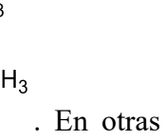
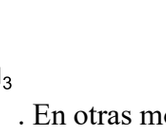
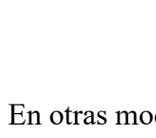
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{9a} es CR^{9a}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{9a} es CR^{9a} y R^{9a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{9a} es CR^{9a} y R^{9a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es halo. En otras modalidades, R^{9a} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, Cl, Br, –CH_3, –OCH_3, –OCH_2CH_3 o –C(O)OCH_3. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{9a} es CR^{9a} y R^{9a} es H, Cl, Br, –CH_3, –OCH_3 u –OCH_2CH_3. En otras modalidades, R^{9a} es H. En otras modalidades, R^{9a} es Cl. En otras modalidades,

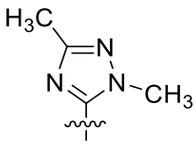
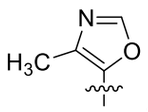
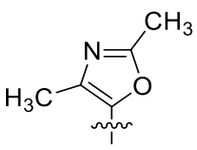
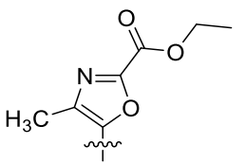
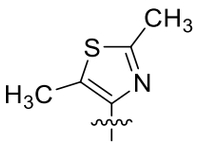
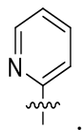
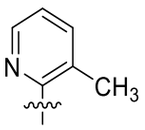
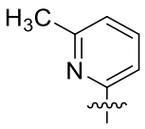
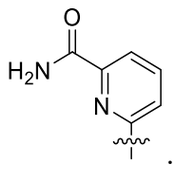
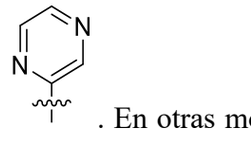
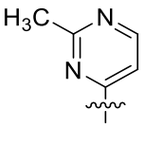
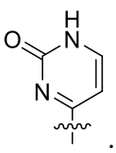
R^{9a} es Br. En otras modalidades, R^{9a} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–C(O)OCH_3$.

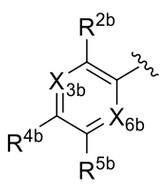
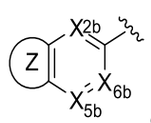
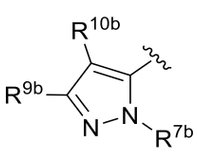
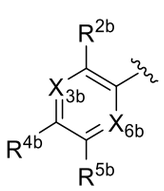
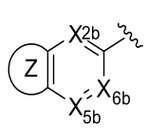
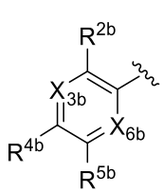
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, alcoxi C_1-C_4, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprenden de 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es independientemente Cl, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CF_3$, —$C(O)OCH_2CH_3$, o $–C(O)NH_2$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R6a es H, –CN, alcoxi C_1-C_4, –NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –O(alquileno C1-C_6)-(alcoxi C1-C_6), –O(alquileno C1-C6)-N(alquilo C_1-C_6)2, –C(O)NH2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es H. En otras modalidades, R^{6a} es alcoxi C_1-C_4. En otras modalidades, R^{6a} es –NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es $–C(NH)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–SO_2NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es independientemente Cl, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–C(O)OCH_2CH_3$ o $–C(O)NH2$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, $–OCH_3$, $–NH(CH_3)$, $–N(CH_3)_2$, $–NHC(O)NH_2$, $–NHC(O)NHCH_3$, –OH, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH(CH_3)$, $–C(O)N(CH_3)_2$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$,

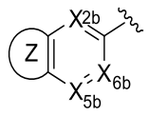
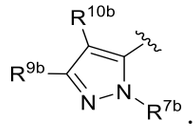

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,









.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, $–OCH_3$, $–NH(CH_3)$, –OH, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH(CH_3)$, $–C(O)N(CH_3)_2$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$ o $–C(S)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es H. En otras modalidades, R^{6a} es –CN. En otras modalidades, R^{6a} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NH(CH_3)$. En otras modalidades, R^{6a} es –OH. En otras modalidades, R^{6a} es $–OCH_2CH_2OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)NH(CH_3)$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)OH. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(S)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NHCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(NH)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–SO_2NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es . En otras modalidades, R^{6a} es . En otras modalidades, R^{6a} es .

R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  .

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

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

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X3b es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es halo. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3b} es H, F, $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3b} es H, $–CH_3$ o $–CF_3$. En otras modalidades, R^{3b} es H. En otras modalidades, R^{3b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{3b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{3b} es D. En otras modalidades, R^{3b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{3b} es F.

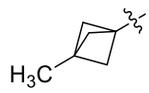
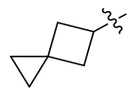
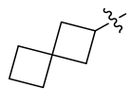
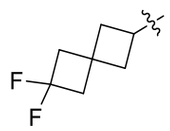
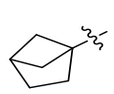
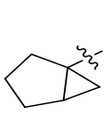
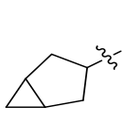
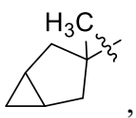
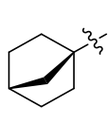
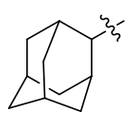
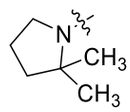
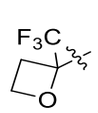
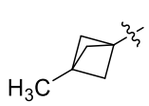
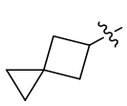
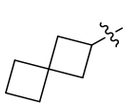
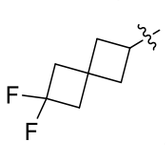
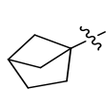
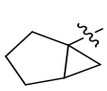
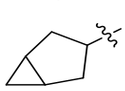
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X6b es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6b} es halo. En otras modalidades, R^{6b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, F, o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es H. En otras modalidades, R^{6b} es F. En otras modalidades, R^{6b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es D. En otras modalidades, R^{6b} es $–C(CD_3)_3$.

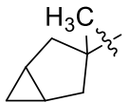
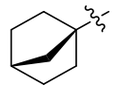
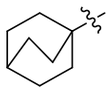
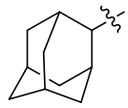
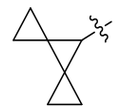
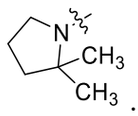
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es halo. En otras modalidades, R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6).

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2CH_2CH_2OH$, o $–C(O)OCH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_3$, o $–CH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es H. En otras modalidades, R^{2b} es F. En otras modalidades, R^{2b} es Cl. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es D. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(O)OCH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$; y cada $R^{b'}$ es independientemente $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, halo,

alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es halo. En otras modalidades, R^{4b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$. En otras modalidades, R^{4b} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es alquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{4b} es arilo C_6-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es cicloalquilo C_3-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En otras modalidades, el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$; y cada $R^{b'}$ es independientemente $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CHF_2)$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–CH_2C(CH_3)_2F$, $–CH{=}C(CH_3)_2$, –

$C(=CH_2)(CF_3)$, $–OCF_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$, $–C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$, $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$, $–C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$, $–C(O)OCH_3$, $–Si(CH_3)_3$, fenilo, 1-metilciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclobutilo, 3,3-difluoro-1-metilciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopentilo, 1-trifluorometilciclopentilo, 3,3-difluoro-1-metilciclopentilo, 4,4-difluoro-1-metilciclohexilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$, $–Si(CH_3)_3$, o 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es H. En otras modalidades, R^{4b} es Cl. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(=CH_2)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–Si(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es D. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CHF_2)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH_2C(CH_3)_2F$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH=C(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4b} es $–OCF_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(O)OCH_3$. En otras modalidades, R^{4b} es fenilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es ciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es 3,3-difluoro-1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es ciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 3,3-difluoro-1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 4,4-difluoro-1-metilciclohexil. En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras

modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es halo. En otras modalidades, R^{5b} es alquilo

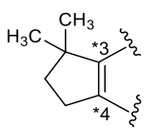
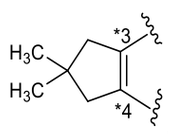
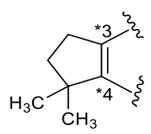
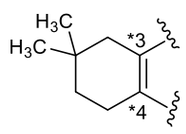
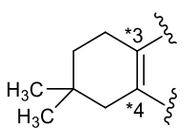
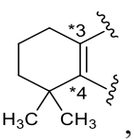
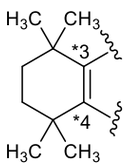
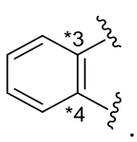
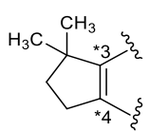
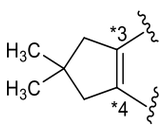
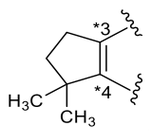
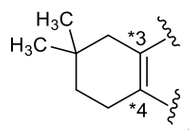
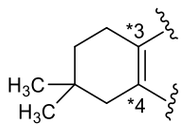
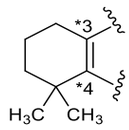
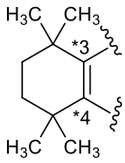
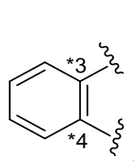
C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es cicloalquilo C_3-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5b} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, o ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es H. En otras modalidades, R^{5b} es F. En otras modalidades, R^{5b} es Cl. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es D. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CD_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{2b} es CR^{2b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{2b} es CR^{2b} y R^{2b} es H o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{2b} es CR^{2b} y R^{2b} es H o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es H. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es CR^{5b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es CR^{5b} y R^{5b} es H o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es CR^{5b} y R^{5b} es H o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es H. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, alquilo C_1-C_6, o –N(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_2-C_6). En otras modalidades, R^{6b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6b} es -N(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_2-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, $–CH_3$, $–N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$, $–N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $–N(CH_2CH_2CH_3)_2$, o $–N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$. En otras modalidades, R^{6b} es H. En otras modalidades, R^{6b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH_2CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un carbociclo aromático o no aromático de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno a cuatro R^z. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  .

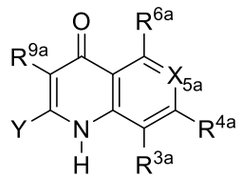
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^z es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^z es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{7b} es $–CH_3$ o $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{7b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{7b} es $–CH(CH_3)_2$

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9b} es $–C(CH_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{10b} es H o Cl. En otras modalidades, R^{10b} es H. En otras modalidades, R^{10b} es Cl.

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



(I-B)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_{5a} es N o $N^+–O^-$;

R^{3a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

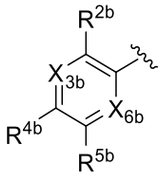
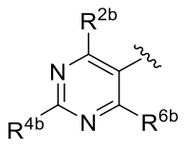
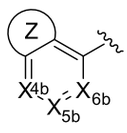
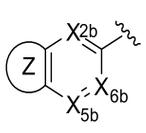
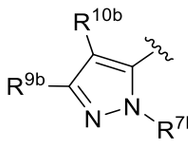
R^{4a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$;

R^{9a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-

C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o –C(S)NH_2;

cada $R^{a'}$ es independientemente halo, –OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o –C(O)NH_2;

Y es  ,  ,  ,  , o  ;

X_{2b} es N o CR^{2b};

X_{3b} es N o CR^{3b};

X_{4b} es N o CR^{4b};

X_{5b} es N o CR^{5b};

X_{6b} es N o CR^{6b};

Z es un anillo aromático o no aromático de 5-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno y está sustituido opcionalmente con uno o más R^z;

R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –C(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{3b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH,–C(O)(alquilo C_1-C_6),–C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprenden de 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-

C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$;

R^{5b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{6b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_2-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{7b} es alquilo C_1-C_6;

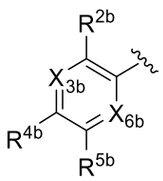
R^{9b} es alquilo C_1-C_6;

R^{10b} es H o halo;

cada $R^{b'}$ es independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y

R^z es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, –CN, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$ o –C(O)OH;

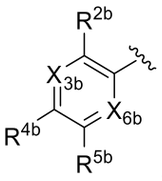
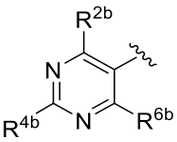
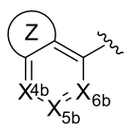
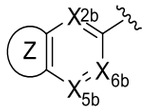
siempre que:

(i) si Y es 

, X_{3b} es CR^{3b}, y X_{6b} es CR^{6b}, entonces no más de tres de R^{2b}, R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} son H.

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

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

Y es  ,  ,  , o  ;

R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos; y

R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6,(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos.

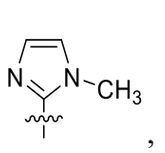
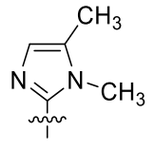
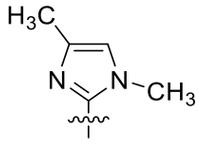
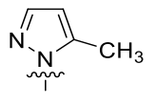
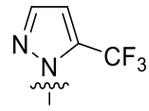
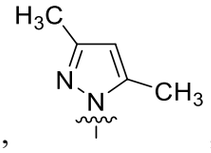
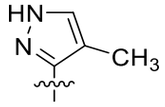
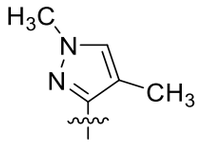
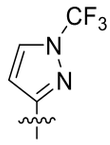
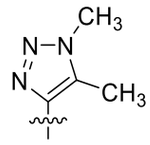
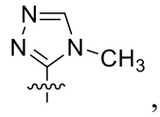
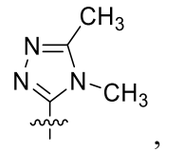
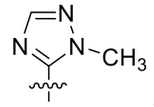
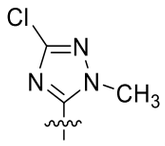
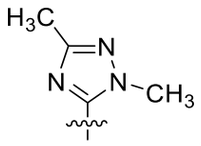
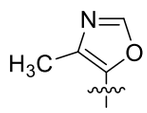
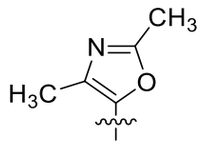
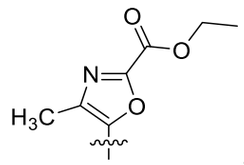
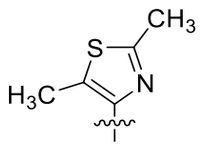
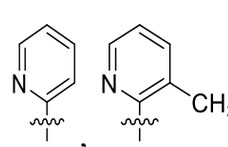
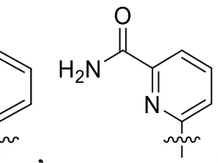
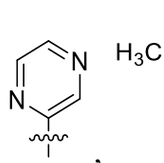
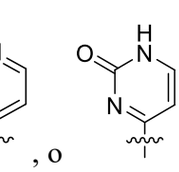
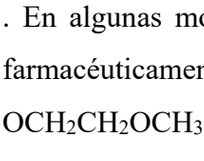
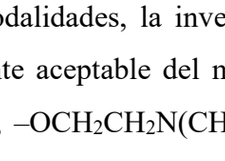
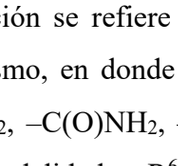
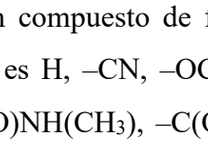
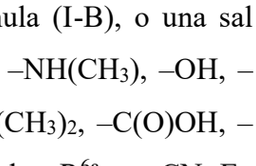
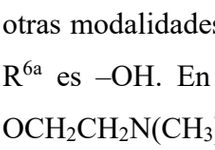
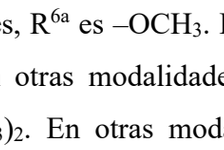
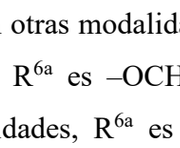
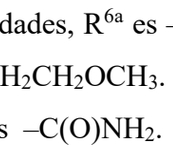
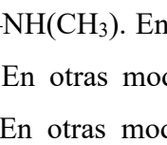
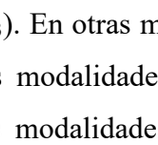
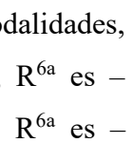
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5a} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5a} es N^+–O^-.

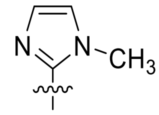
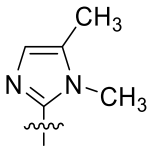
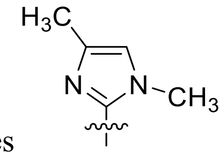
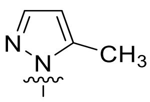
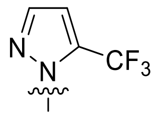
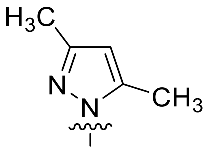
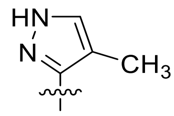
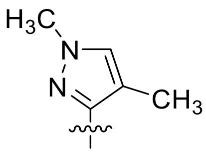
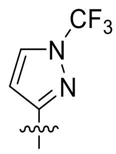
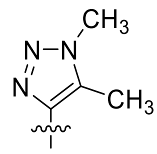
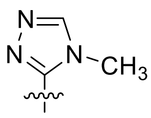
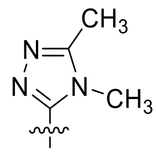
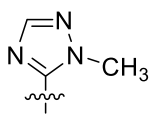
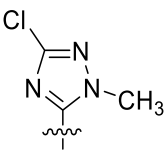
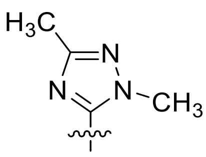
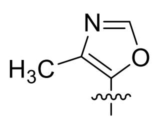
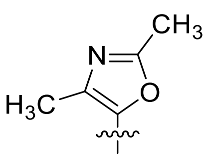
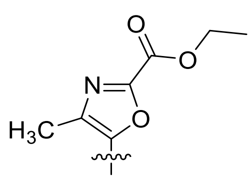
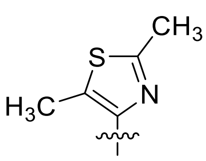
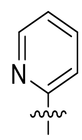
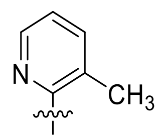
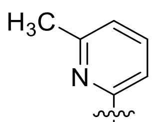
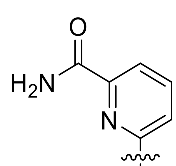
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3a} es H o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3a} es H o $–CH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3a} es H. En otras modalidades, R^{3a} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3a} es $–CH_3$.

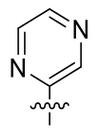
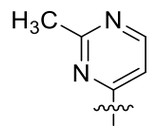
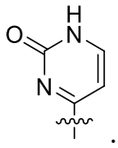
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4a} es H.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, alcoxi C_1-C_4, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es Cl, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–C(O)OCH_2CH_3$, o –C(O)NH2. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, alcoxi C_1-C_4, –NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –O(alquileno C_1-C_6)-

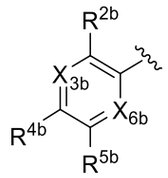
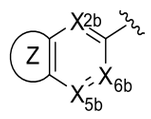
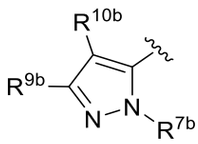
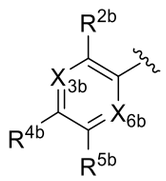
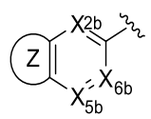
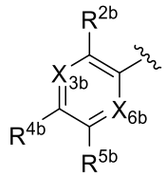
(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o –C(S)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es alcoxi C_1-C_4. En otras modalidades, R^{6a} es –NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –NHC(O)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –C(NH)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es –SO_2NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es Cl, –OH, –CH_3, –CH_2CH_3, –CF_3, –C(O)OCH_2CH_3 o –C(O)NH_2. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, –OCH_3, –NH(CH_3), –N(CH_3)$_2$, –NHC(O)NH_2, –NHC(O)NHCH3, –OH, –$OCH_2CH_2OCH_3$, –$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, –C(O)NH_2, –C(O)NH(CH_3), –C(O)N(CH3)2, –C(O)OH, –C(O)OCH_3, –C(NH)NH_2, –C(S)NH_2, –SO_2NH_2,

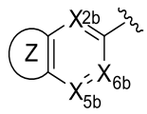
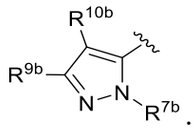

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, –OCH_3, –NH(CH_3), –OH, –$OCH_2CH_2OCH_3$, –$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, –C(O)NH_2, –C(O)NH(CH_3), –C(O)N(CH_3)$_2$, –C(O)OH, –C(O)OCH_3, o –C(S)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es H. En otras modalidades, R^{6a} es –CN. En otras modalidades, R^{6a} es –OCH_3. En otras modalidades, R^{6a} es –NH(CH_3). En otras modalidades, R^{6a} es –OH. En otras modalidades, R^{6a} es –$OCH_2CH_2OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es –$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)NH(CH_3). En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)N(CH_3)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)OH. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)OCH_3. En otras modalidades, R^{6a} es –C(S)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es –N(CH_3)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –NHC(O)NH_2. En otras

modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NHCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(NH)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–SO_2NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras

modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, –C(O)OH, o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es halo. En otras modalidades, R^{9a} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es –C(O)OH. En otras modalidades, R^{9a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, Cl, Br, $–CH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, –C(O)OH, o $–C(O)OCH_3$.. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, Cl, Br, $–CH_3$, $–OCH_3$, o $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es H. En otras modalidades, R^{9a} es Cl. En otras modalidades, R^{9a} es Br. En otras modalidades, R^{9a} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es –C(O)OH. En otras modalidades, R^{9a} es $–C(O)OCH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es  ,  o  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es  o  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en donde Y es  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es  .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X3b es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es halo. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3b} es H, F, $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es R^{3b} es H, $–CH_3$, o $–CF_3$. En otras modalidades, R^{3b} es H. En otras modalidades, R^{3b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{3b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{3b} es D. En otras modalidades, R^{3b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{3b} es F.

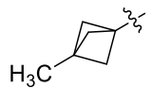
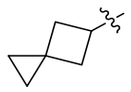
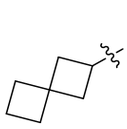
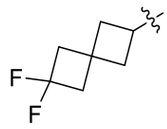
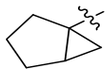
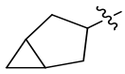
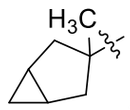
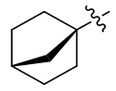
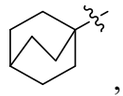
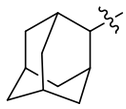
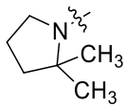
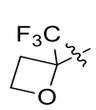
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6b} es halo. En otras modalidades, R^{6b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, F o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es H. En otras modalidades, R^{6b} es F. En otras modalidades, R^{6b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es D. En otras modalidades, R^{6b} es $–C(CD_3)_3$.

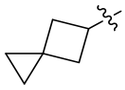
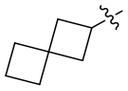
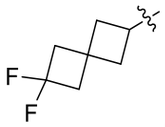
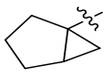
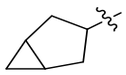
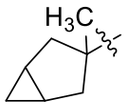
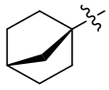
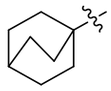
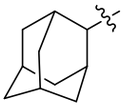
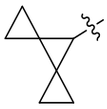
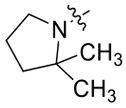
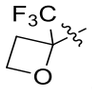
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, se sustituye

opcionalmente con uno o más halos. En otras modalidades, R^{2b} es D. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(CD_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es H. En otras modalidades, R^{2b} es halo. En otras modalidades, R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2CH_2CH_2OH$, o $–C(O)OCH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_3$ o $–CH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es H. En otras modalidades, R^{2b} es F. En otras modalidades, R^{2b} es Cl. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(O)OCH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R4b es H, halo, alquilo C1-C6, alquenilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquenilo C1-C6, haloalcoxi C1-C6, –(alquileno C1-C6)-OH, –(haloalquileno C1-C6)-OH, –(alquileno C1-C6)-C(O)OH, –(haloalquileno C1-C6)-C(O)OH, –C(O)O(alquilo C1-C6), Si(alquilo C1-C6)3, arilo C6-C10, cicloalquilo C3-C10, (alquilo C1-C6)-(cicloalquilo C3-C6)- (haloalquilo C1-C6)-(cicloalquilo C3-C6)-, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C3-C10, (alquilo C1-C6)-(cicloalquilo C3-C6)-, o (haloalquilo C1-C6)-(cicloalquilo C3-C6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 Rb'; y cada Rb' es –CH3 o –CF3 independientemente. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, $–Si(alquilo\ C_1\text{-}C_6)_3$, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es halo. En otras modalidades, R^{4b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es $–Si(alquilo\ C_1\text{-}C_6)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es alquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es –C(O)O(alquilo

C_1-C_6). En otras modalidades, R^{4b} es arilo C_6-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es cicloalquilo C_3-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En otras modalidades, el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$; y cada $R^{b'}$ es independientemente $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CHF_2)$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–CH_2C(CH_3)_2F$, $–CH=C(CH_3)_2$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, $–OCF_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$, $–C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$, $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$, $–C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$, $–C(O)OCH_3$, $–Si(CH_3)_3$, fenilo, 1-metilciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclobutilo, 3,3-difluoro-1-metilciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopentilo, 1-trifluorometilciclopentilo, 3,3-difluoro-1-metilciclopentilo, 4,4-difluoro-1-metilciclohexilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$, $–Si(CH_3)_3$, o 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es H. En otras modalidades, R^{4b} es Cl. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(=CH_2)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–Si(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es D. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CHF_2)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH_2C(CH_3)_2F$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH=C(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4b} es $–OCF_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(O)OCH_3$. En otras modalidades, R^{4b} es fenilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es ciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es 3,3-difluoro-1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es ciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 3,3-difluoro-1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 4,4-difluoro-1-

metilciclohexil. En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  .

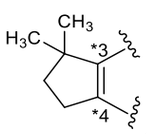
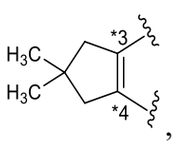
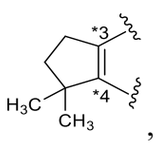
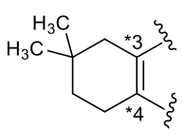
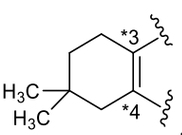
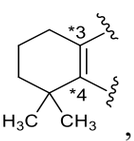
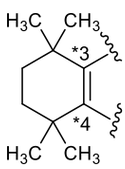
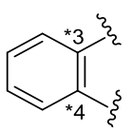
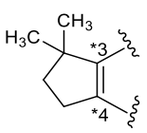
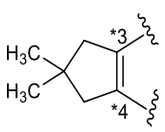
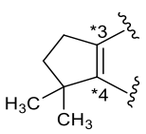
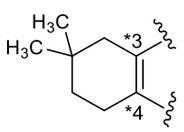
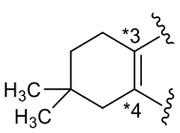
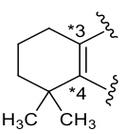
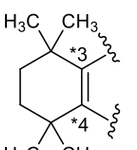
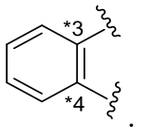
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es halo. En otras modalidades, R^{5b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es cicloalquilo C_3-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5b} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$ o ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es H. En otras modalidades, R^{5b} es F. En otras modalidades, R^{5b} es Cl. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es D. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CD_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{2b} es CR^{2b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{2b} es CR^{2b} y R^{2b} es H o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{2b} es CR^{2b} y R^{2b} es H o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es H. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es N. En algunas modalidades, la invención

se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es CR^{5b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es CR^{5b} y R^{5b} es H o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es CR^{5b} y R^{5b} es H o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es H. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, alquilo C_1-C_6, o –N(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_2-C_6). En otras modalidades, R^{6b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6b} es -N(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_2-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es R^{6b} es H, $–CH_3$, $–N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$, $–N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $–N(CH_2CH_2CH_3)_2$, o $–N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$. En otras modalidades, R^{6b} es H. En otras modalidades, R^{6b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH_2CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un carbociclo aromático o no aromático de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno a cuatro R^z. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  .

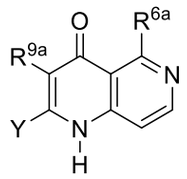
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^z es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^z es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{7b} es $–CH_3$ o $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{7b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{7b} es $–CH(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9b} es $–C(CH_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{10b} es H o Cl. En otras modalidades, R^{10b} es H. En otras modalidades, R^{10b} es Cl.

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



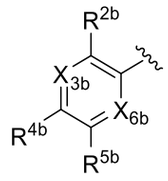
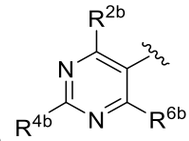
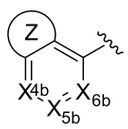
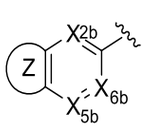
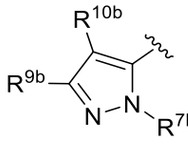
(I-C)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$;

R^{9a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

cada $R^{a'}$ es independientemente halo, –OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(O)NH_2$;

Y es  ,  ,  ,  , o  ;

X_{2b} es N o CR^{2b};

X_{3b} es N o CR^{3b};

X_{4b} es N o CR^{4b};

X_{5b} es N o CR^{5b};

X_{6b} es N o CR^{6b};

Z es un anillo aromático o no aromático de 5-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno y está sustituido opcionalmente con uno o más R^z;

R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –C(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{3b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH,,–C(O)(alquilo C_1-C_6),–C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprenden de 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$;

R^{5b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-

C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{6b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_2-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{7b} es alquilo C1-C_6;

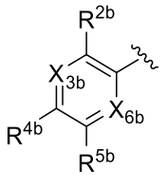
R^{9b} es alquilo C1-C_6;

R^{10b} es H o halo;

cada $R^{b'}$ es independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y

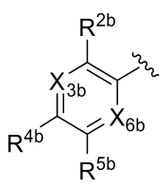
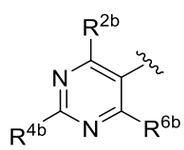
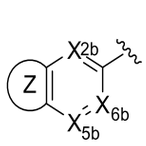
R^z es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, –CN, –C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$ o –C(O)OH;

siempre que:

(i) si Y es  , X_{3b} es CR^{3b}, y X_{6b} es CR^{6b}, entonces no más de tres de R^{2b}, R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} son H.

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

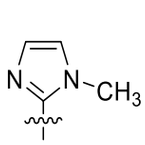
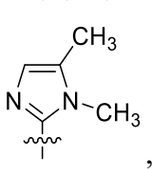
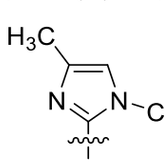
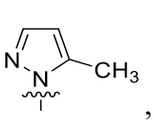
R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_6, –NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o –C(S)NH_2;

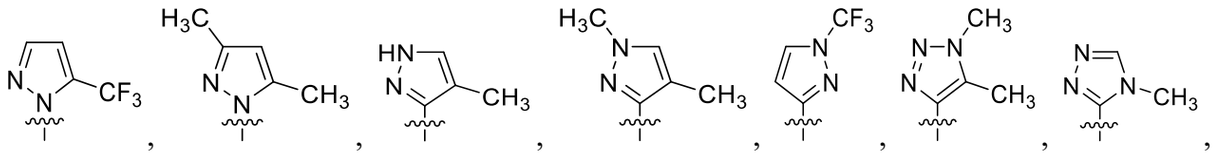
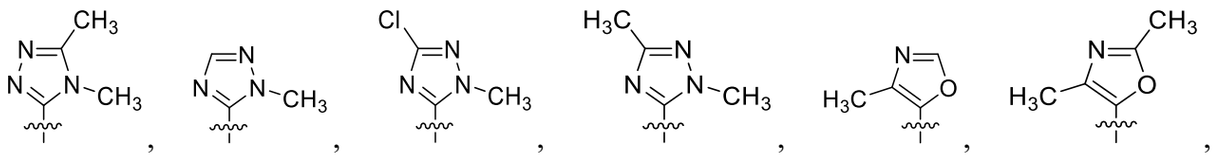
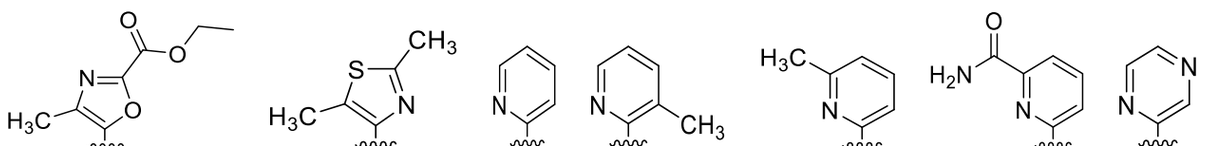
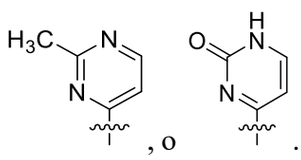
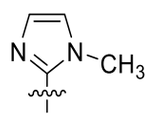
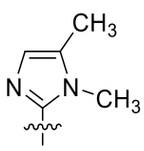
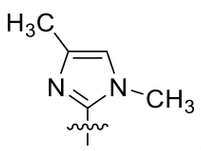
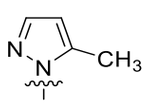
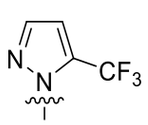
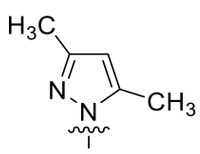
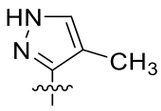
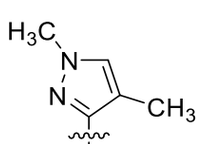
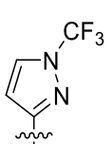
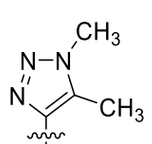
Y es  ,  , o  ;

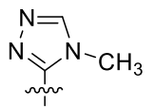
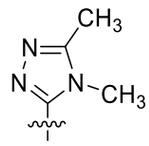
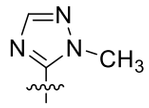
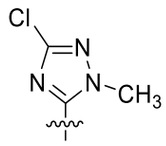
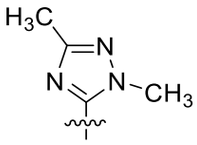
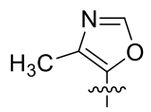
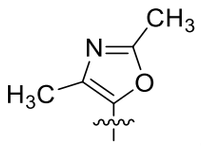
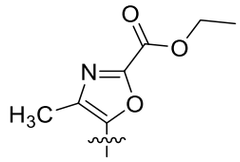
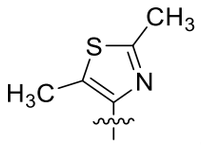
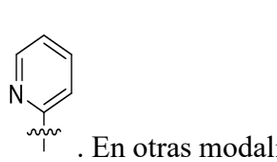
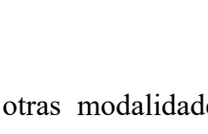
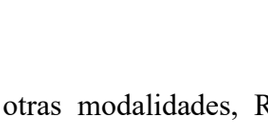
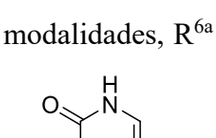
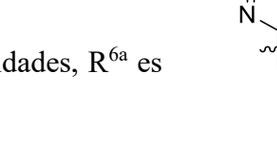
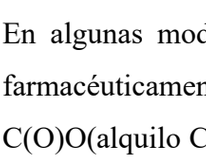
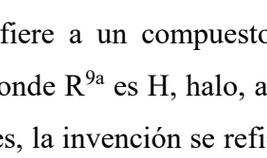
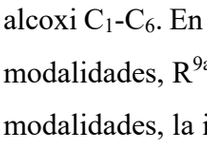
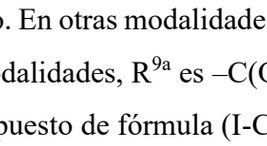
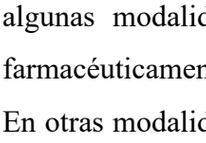
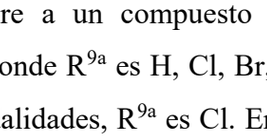
R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH_2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-

C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos; y

R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), $–Si$(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6,(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos.

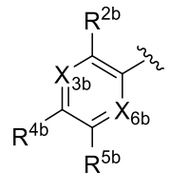
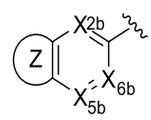
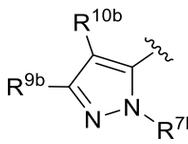
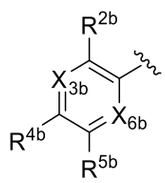
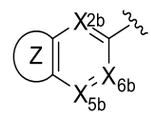
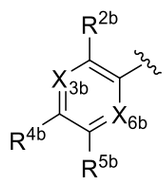
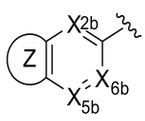
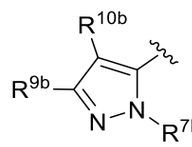
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, alcoxi C_1-C_4, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es independientemente Cl, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–C(O)OCH_2CH_3$, o $–C(O)NH_2$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, alcoxi C_1-C_4, –NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es alcoxi C_1-C_4. En otras modalidades, R^{6a} es –NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es $–C(NH)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–SO_2NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es Cl, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–C(O)OCH_2CH_3$ o $–C(O)NH_2$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, $–OCH_3$, $–NH(CH_3)$, $–N(CH_3)_2$, $–NHC(O)NH_2$, $–NHC(O)NHCH_3$, –OH, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH(CH_3)$, $–C(O)N(CH_3)_2$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$,  ,  ,  ,  ,





, o . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, $–OCH_3$, $–NH(CH_3)$, –OH, $–OCH_2CH_2OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH(CH_3)$, $–C(O)N(CH_3)_2$, –C(O)OH, $–C(O)OCH_3$, o $–C(S)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es H. En otras modalidades, R^{6a} es –CN. En otras modalidades, R^{6a} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NH(CH_3)$. En otras modalidades, R^{6a} es –OH. En otras modalidades, R^{6a} es $–OCH_2CH_2OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)NH(CH_3)$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)OH. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(S)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NHCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(NH)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–SO_2NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  .

En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es halo. En otras modalidades, R^{9a} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, Cl, Br, $–CH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, o $–C(O)OCH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, Cl, Br, $–CH_3$, $–OCH_3$, o $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es H. En otras modalidades, R^{9a} es Cl. En otras modalidades, R^{9a} es Br.

En otras modalidades, R^{9a} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–C(O)OCH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es  ,  o  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es  o  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en dónde  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en dónde  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es  .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es halo. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3b} es H, F, $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es

CR^{3b} y R^{3b} es H, $–CH_3$, o $–CF_3$. En otras modalidades, R^{3b} es H. En otras modalidades, R^{3b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{3b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{3b} es D. En otras modalidades, R^{3b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{3b} es F.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6b} es halo. En otras modalidades, R^{6b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, F o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es H. En otras modalidades, R^{6b} es F. En otras modalidades, R^{6b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es D. En otras modalidades, R^{6b} es $–C(CD_3)_3$.

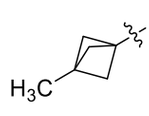
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, se sustituye opcionalmente con uno o más halos. En otras modalidades, R^{2b} es D. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(CD_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es halo. En otras modalidades, R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2CH_2CH_2OH$, o $–C(O)OCH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_3$, o $–CH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es F. En otras modalidades, R^{2b} es Cl. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(O)OCH_3$.

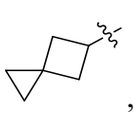
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(O)(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$; y cada $R^{b'}$ es independientemente $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es halo. En otras modalidades, R^{4b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$. En otras modalidades, R^{4b} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es alquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es –C(O)(O)(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{4b} es arilo C_6-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es cicloalquilo C_3-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En otras modalidades, el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$; y cada $R^{b'}$ es independientemente $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CHF_2)$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–CH_2C(CH_3)_2F$, $–CH=C(CH_3)_2$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, $–OCF_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$, $–C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$, $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$, $–C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$, $–C(O)OCH_3$, $–Si(CH_3)_3$, fenilo, 1-metilciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclobutilo, 3,3-difluoro-1-metilciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopentilo, 1-trifluorometilciclopentilo, 3,3-difluoro-1-metilciclopentilo, 4,4-difluoro-1-metilciclohexilo,



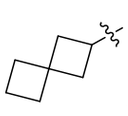
,



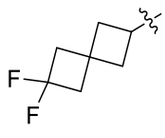
,



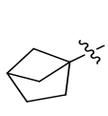
,



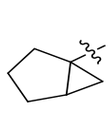
,



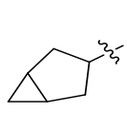
,



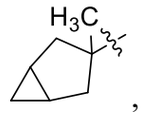
,



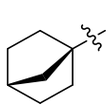
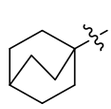
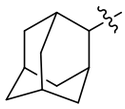
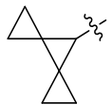
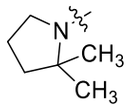
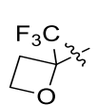
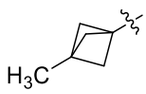
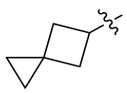
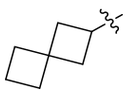
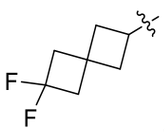
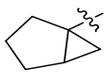
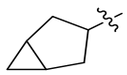
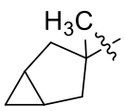
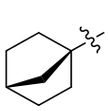
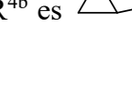
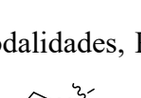
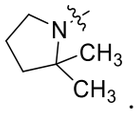
,



,



,

 ,  ,  ,  ,  ,  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$, $–Si(CH_3)_3$, o 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es H. En otras modalidades, R^{4b} es Cl. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(=CH_2)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–Si(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es D. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CHF_2)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH_2C(CH_3)_2F$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH=C(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4b} es $–OCF_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(O)OCH_3$. En otras modalidades, R^{4b} es fenilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es ciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es 3,3-difluoro-1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es ciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 3,3-difluoro-1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 4,4-difluoro-1-metilciclohexil. En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es . En otras modalidades, R^{4b} es .

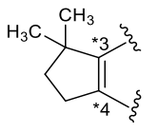
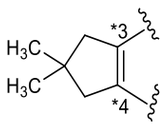
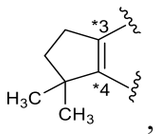
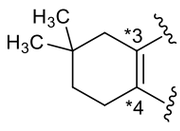
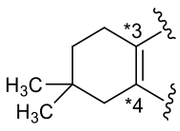
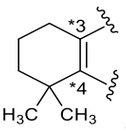
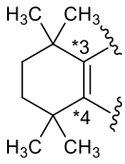
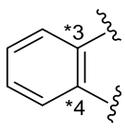
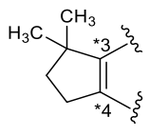
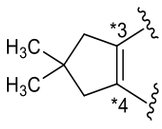
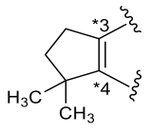
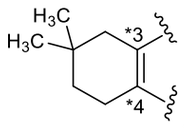
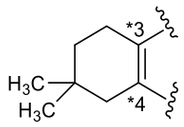
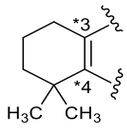
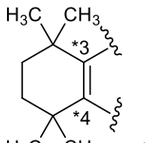
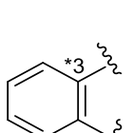
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es halo. En otras modalidades, R^{5b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es o cicloalquilo C_3-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5b} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$ o ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es H. En otras modalidades, R^{5b} es F. En otras modalidades, R^{5b} es Cl. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es D. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CD_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{2b} es CR^{2b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{2b} es CR^{2b} y R^{2b} es H o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{2b} es CR^{2b} y R^{2b} es H o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es H. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es CR^{5b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es CR^{5b} y R^{5b} es H o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es CR^{5b} y R^{5b} es H o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es H. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, alquilo C_1-C_6, o –N(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_2-C_6). En otras modalidades, R^{6b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6b} es -N(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_2-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X6b es CR_{6b} and R_{6b} es H, $–CH_3$, $–N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$, $–N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $–N(CH_2CH_2CH_3)_2$, o $–N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$. En otras modalidades, R^{6b} es H. En otras modalidades, R^{6b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es –

$N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH_2CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es un carbociclo aromático o no aromático de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno a cuatro R^z. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  .

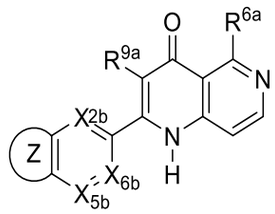
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^z es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^z es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{7b} es $–CH_3$ o $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{7b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{7b} es $–CH(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9b} es $–C(CH_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{10b} es H o Cl. En otras modalidades, R^{10b} es H. En otras modalidades, R^{10b} es Cl.

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



(I-D)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$;

R^{9a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

cada $R^{a'}$ es independientemente halo, –OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(O)NH_2$;

X_{2b} es N o CR^{2b};

X_{5b} es N o CR^{5b};

X_{6b} es N o CR^{6b};

Z es un anillo aromático o no aromático de 5-7 miembros que contiene opcionalmente 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno y está sustituido opcionalmente con uno o más R^z;

R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –C(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{5b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{6b} es H, halo, alquilo C1-C6, alquenilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, haloalquenilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, NH2, –NH(alquilo C1-C6), –N(alquilo C1-C6)(alquilo C2-C6), –(alquileno C1-C6)-OH, –(alquileno C1-C6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6l)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6l)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos; y

R^z es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, –CN, $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, o –C(O)OH.

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

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$; y R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6a} es –OH o $–C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –OH. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)NH_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{9a} es H.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{2b} es CR^{2b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la

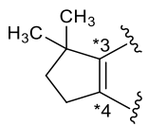
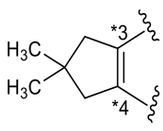
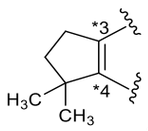
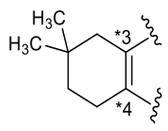
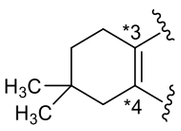
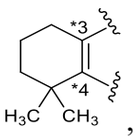
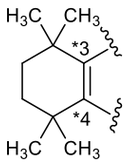
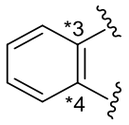
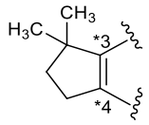
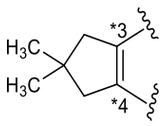
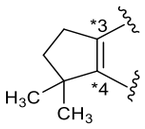
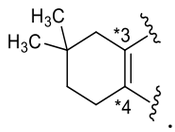
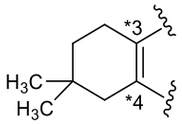
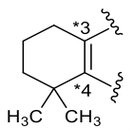
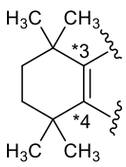
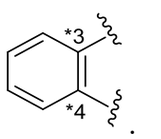
misma, en donde X_{2b} es CR^{2b} y R^{2b} es H o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{2b} es CR^{2b} y R^{2b} es H o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es H. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, se sustituye opcionalmente con uno o más halos. En otras modalidades, R^{2b} es D. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(CD_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5b} es CR^{5b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{5b} es CR^{5b} y R^{5b} es H o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{5b} es CR^{5b} y R^{5b} es H o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es H. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_3$.

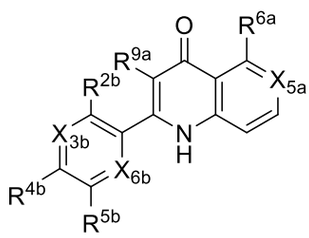
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{6b} es CR^{6b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, alquilo C_1-C_6, o –N(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_2-C_6). En otras modalidades, R^{6b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6b} es -N(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_2-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X6b es CR_{6b} and R_{6b} es H, $–CH_3$, $–N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$, $–N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$, $–N(CH_2CH_2CH_3)_2$, o $–N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$. En otras modalidades, R^{6b} es H. En otras modalidades, R^{6b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_3)(CH_2CH_2CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH_2CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6b} es $–N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde Z es un carbociclo aromático o no aromático de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno a cuatro R^z. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en

donde Z es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  . En otras modalidades, Z es  .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^z es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^z es $–CH_3$.

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



(I-E)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_{5a} es N o $N^+–O^-$;

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos

seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$;

R^{9a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

cada $R^{a'}$ es independientemente halo, –OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(O)NH_2$;

X_{3b} es N o CR^{3b};

X_{6b} es N o CR^{6b};

R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –C(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{3b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, C_1-C_6 alcoxi, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)(O)(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprenden de 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$;

R^{5b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$,

cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{6b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos; y cada $R^{b'}$ es independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 siempre que si X_{3b} es CR^{3b} y X_{6b} es CR^{6b}, no más de tres de R^{2b}, R^{3b}, R^{4b}, R^{5b} y R^{6b} son H.

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

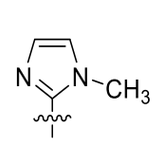
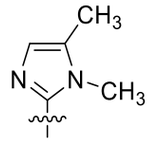
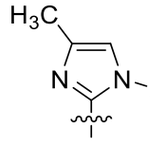
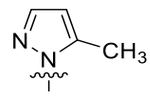
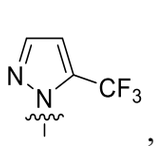
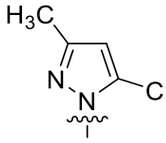
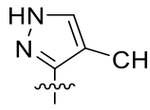
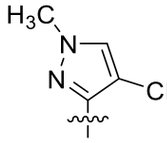
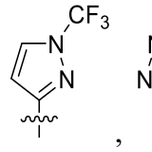
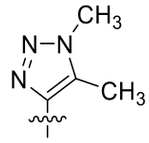
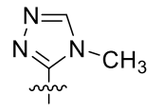
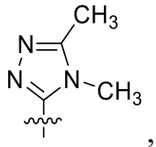
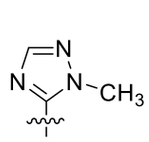
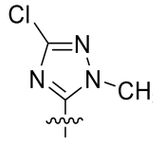
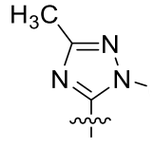
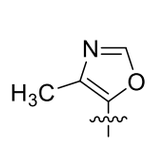
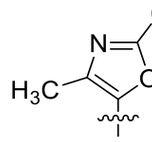
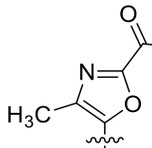
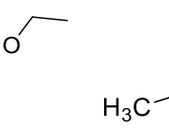
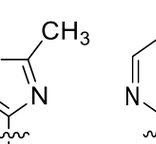
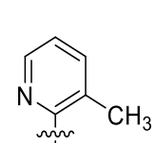
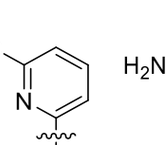
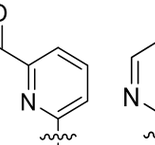
R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

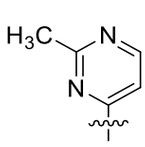
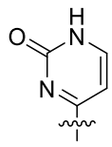
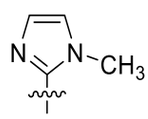
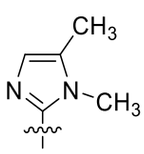
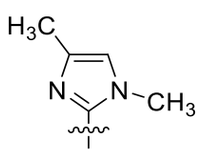
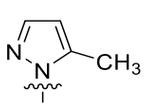
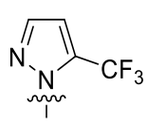
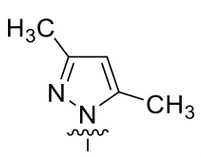
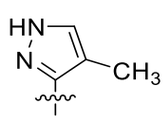
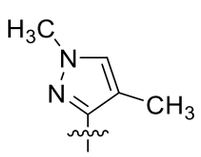
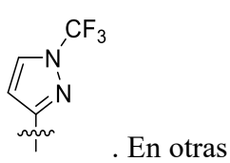
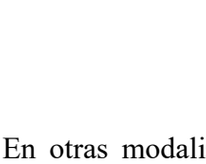
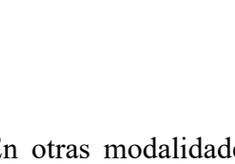
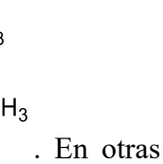
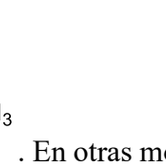
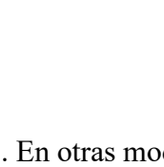
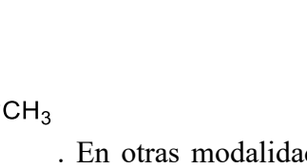
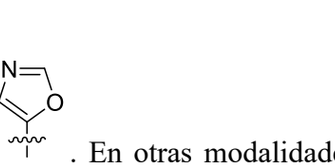
R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos; y

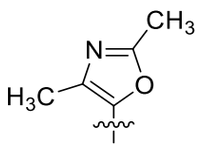
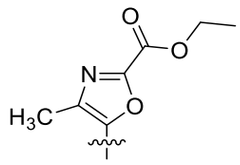
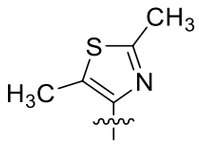
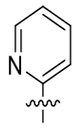
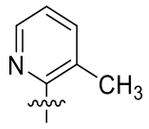
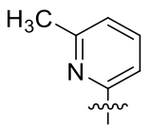
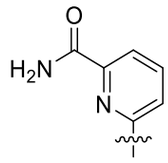
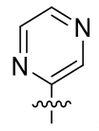
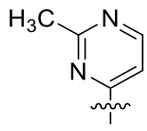
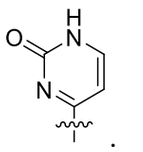
R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6,(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5a} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5a} es N^+–O^-.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, alcoxi C_1-C_4, –NH(alquilo C_1-

C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –NHC(O)NH_2, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –C(NH)NH_2, –C(S)NH_2, –SO_2NH_2, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es independientemente Cl, –OH, –CH_3, –CH_2CH_3, –CF_3, –C(O)OCH_2CH_3, o –C(O)NH_2. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, alcoxi C_1-C_4, –NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o –C(S)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es alcoxi C_1-C_4. En otras modalidades, R^{6a} es –NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –NHC(O)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –C(NH)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es –SO_2NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es Cl, –OH, –CH_3, –CH_2CH_3, –CF_3, –C(O)OCH_2CH_3 o –C(O)NH_2. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, –OCH_3, –NH(CH_3), –N(CH_3)$_2$, –NHC(O)NH_2, –NHC(O)NHCH3, –OH, –$OCH_2CH_2OCH_3$, –$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, –C(O)NH_2, –C(O)NH(CH_3), –C(O)N(CH3)2,–C(O)OH, –C(O)OCH_3, –C(NH)NH_2, –C(S)NH_2, –SO_2NH_2,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , .


, o 
. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, –OCH_3, –$NH(CH_3)$, –OH, –$OCH_2CH_2OCH_3$, –$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, –$C(O)NH_2$, –$C(O)NH(CH_3)$, –$C(O)N(CH_3)_2$, –C(O)OH, –$C(O)OCH_3$, o –$C(S)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es H. En otras modalidades, R^{6a} es –CN. En otras modalidades, R^{6a} es –OCH_3. En otras modalidades, R^{6a} es –$NH(CH_3)$. En otras modalidades, R^{6a} es –OH. En otras modalidades, R^{6a} es –$OCH_2CH_2OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es –$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –$C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –$C(O)NH(CH_3)$. En otras modalidades, R^{6a} es –$C(O)N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)OH. En otras modalidades, R^{6a} es –$C(O)OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es –$C(S)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –$N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –$NHC(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –$NHC(O)NHCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es –$C(NH)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –SO_2NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es
. En otras modalidades, R^{6a} es
. En otras modalidades, R^{6a} es


. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
. En otras modalidades, R^{6a} es 
.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, halo, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es halo. En otras modalidades, R^{9a} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde H, Cl, Br, $–CH_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$, o $–C(O)OCH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H, Cl, Br, $–CH_3$, $–OCH_3$, o $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es H. En otras modalidades, R^{9a} es Cl. En otras modalidades, R^{9a} es Br. En otras modalidades, R^{9a} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es $–C(O)OCH_3$.

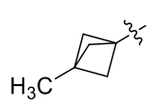
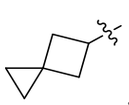
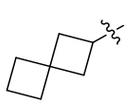
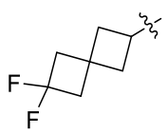
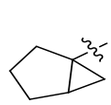
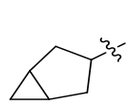
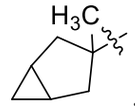
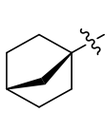
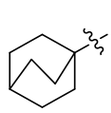
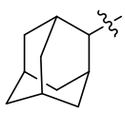
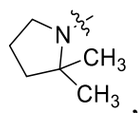
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X3b es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3b} es halo. En algunas modalidades, la invención

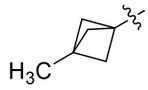
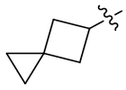
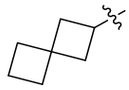
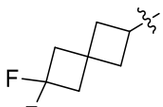
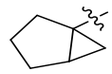
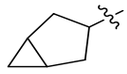
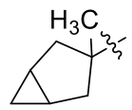
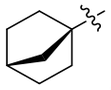
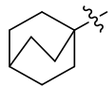
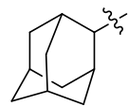
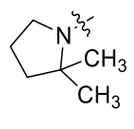
se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3b} es H, F, $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CR^{3b} y R^{3b} es H, $–CH_3$, o $–CF_3$. En otras modalidades, R^{3b} es H. En otras modalidades, R^{3b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{3b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{3b} es F.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X6b es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, halo, o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6b} es halo. En otras modalidades, R^{6b} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6b} es CR^{6b} y R^{6b} es H, F o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6b} es H. En otras modalidades, R^{6b} es F. En otras modalidades, R^{6b} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, se sustituye opcionalmente con uno o más halos. En otras modalidades, R^{2b} es D. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(CD_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_{2b} es halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es halo. En otras modalidades, R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2CH_2CH_2OH$, o $–C(O)OCH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_3$, o $–CH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es F. En otras modalidades, R^{2b} es Cl. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(O)OCH_3$.

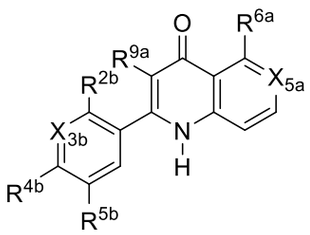
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH, Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$; y cada $R^{b'}$ es independientemente –CH_3 o –CF_3. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es halo. En otras modalidades, R^{4b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$. En otras modalidades, R^{4b} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es alquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es arilo C_6-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es cicloalquilo C_3-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En otras modalidades, el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$; y cada $R^{b'}$ es independientemente –CH_3 o –CF_3. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, Cl, –CH_3, –$CH(CH_3)_2$, –$C(CH_3)_3$, –$C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$, –$CH{=}C(CH_3)_2$, –CF_3, –$C(CH_3)_2(CHF_2)$, –$C(CH_3)_2(CF_3)$, –$CH_2C(CH_3)_2F$, –$C(=CH_2)(CF_3)$, –OCF_3, –$C(CH_3)_2(CH_2OH)$, –$C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$, –$C(CH_3)_2(C(O)OH)$, –$C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$, –$C(O)OCH_3$,–$Si(CH_3)_3$, fenilo, 1-metilciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, ciclobutilo, 1-metilciclobutilo, 3,3-difluoro-1-metilciclobutilo, ciclopentilo, 1-metilciclopentilo, 1-trifluorometilciclopentilo, 3,3-difluoro-1-metilciclopentilo, 4,4-difluoro-1-metilciclohexilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  . En algunas modalidades, la invención

se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es H, Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$, $–Si(CH_3)_3$, o 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es H. En otras modalidades, R^{4b} es Cl. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2CH_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(=CH_2)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–Si(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es D. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH=C(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CHF_2)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH_2C(CH_3)_2F$. En otras modalidades, R^{4b} es $–OCF_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(O)OCH_3$. En otras modalidades, R^{4b} es fenilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es ciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es 3,3-difluoro-1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es ciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 3,3-difluoro-1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 4,4-difluoro-1-metilciclohexil. En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es halo. En otras modalidades, R^{5b} es

alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es cicloalquilo C_3-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-E), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5b} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$ o ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es H. En otras modalidades, R^{5b} es F. En otras modalidades, R^{5b} es Cl. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es D. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CD_3)_3$.

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



(I-F)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_{5a} es N, $N^+–O^-$ o $N^+–CH_3$;

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$;

R^{9a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

cada $R^{a'}$ es independientemente halo, –OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(O)NH_2$;

X_{3b} es N o CH;

R^{2b} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{4b} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH2, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)2, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)(O)(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C1-C6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde cicloalquilo en dichocicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$;

R^{5b} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos; y cada $R^{b'}$ es independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

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

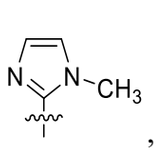
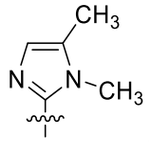
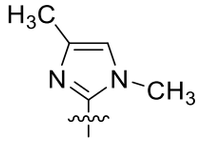
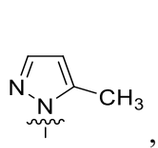
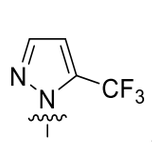
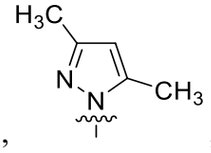
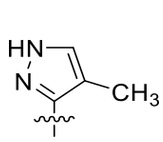
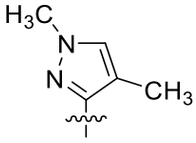
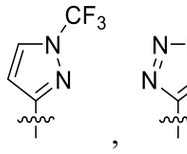
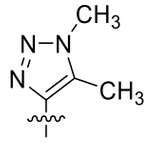
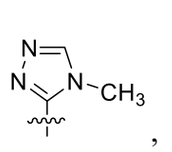
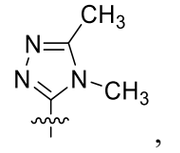
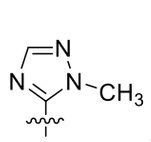
R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)NH_2, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

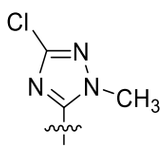
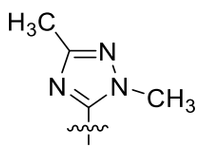
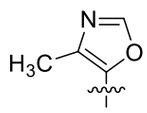
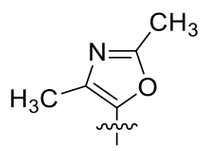
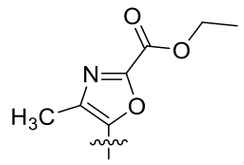
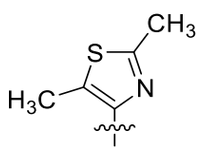
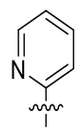
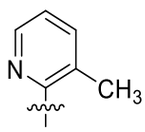
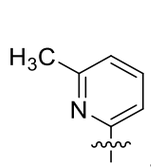
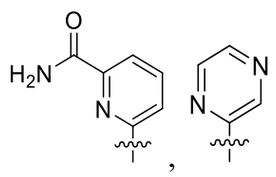
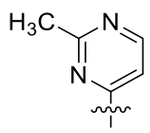
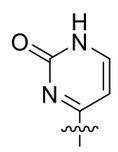
R^{2b} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos; y

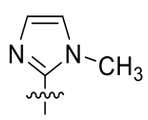
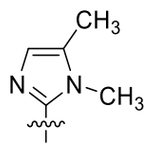
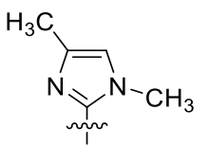
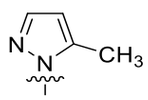
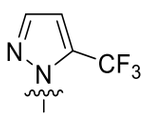
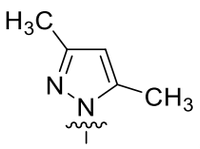
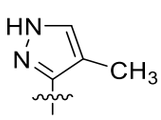
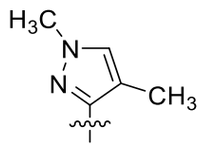
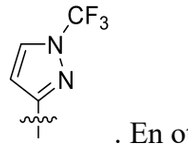
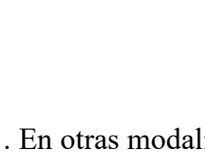
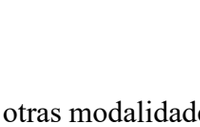
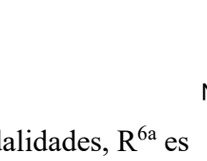
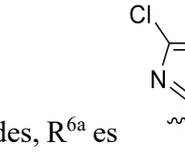
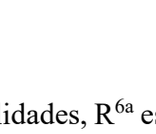
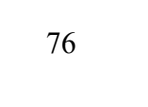
R^{4b} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-$C_6)_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-$C_6)_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6,(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos.

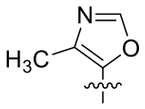
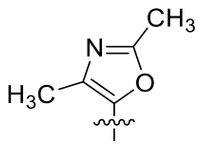
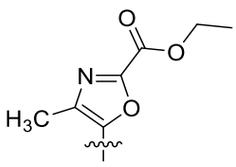
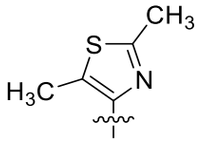
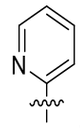
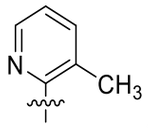
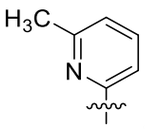
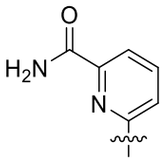
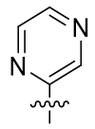
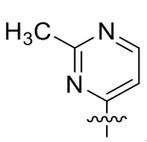
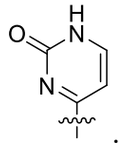
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5a} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5a} es N^+–O^-.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, –N(alquilo C_1-$C_6)_2$, –$NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, alcoxi C_1-C_6, –$C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-$C_6)_2$, –C(O)OH, –$C(NH)NH_2$, –SO_2NH_2, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es Cl, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CF_3$, –$C(O)OCH_2CH_3$, o –$C(O)NH_2$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, –OH, –$C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-$C_6)_2$, o –C(O)OH. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)N(alquilo C_1-$C_6)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –N(alquilo C_1-$C_6)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –$NHC(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6a} es –$C(NH)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –SO_2NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$; y cada $R^{a'}$ es Cl, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CF_3$, –$C(O)OCH_2CH_3$ o –$C(O)NH_2$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, $–N(CH_3)_2$, –$NHC(O)NH_2$, –$NHC(O)NHCH_3$, –OH, $–OCH_3$, –$C(O)NH_2$, –$C(O)NH(CH_3)$, –$C(O)N(CH_3)_2$, –C(O)OH, –$C(NH)NH_2$, –SO_2NH_2,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  , o

. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6a} es H, –CN, –OH, $–C(O)NH_2$, $–C(O)NH(CH_3)$, $–C(O)NH(CH_3)_2$, o –C(O)OH. En otras modalidades, R^{6a} es H. En otras modalidades, R^{6a} es –CN. En otras modalidades, R^{6a} es –OH. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)NH(CH_3)$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(O)NH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)OH. En otras modalidades, R^{6a} es $–N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–NHC(O)NHCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es $–C(NH)NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es $–SO_2NH_2$. En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es . En otras modalidades, R^{6a} es . En otras modalidades, R^{6a} es . En otras

modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  . En otras modalidades, R^{6a} es  .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9a} es H o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{9a} es H. En otras modalidades, R^{9a} es $–CH_3$.

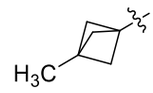
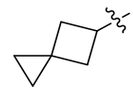
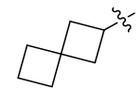
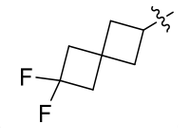
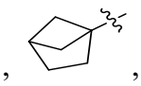
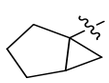
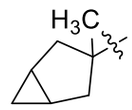
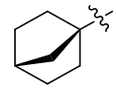
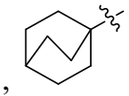
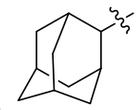
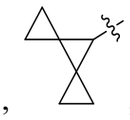
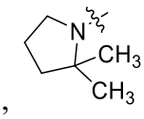
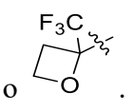
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CH.

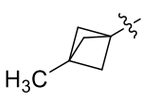
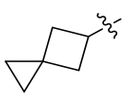
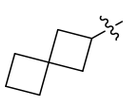
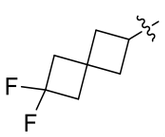
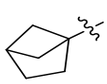
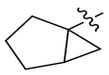
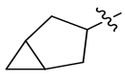
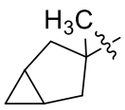
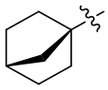
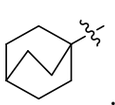
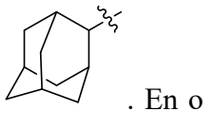
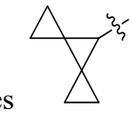
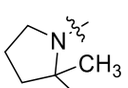
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, se sustituye opcionalmente con uno o más halos. En otras modalidades, R^{2b} es D. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(CD_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es alquilo C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En otras

modalidades, R^{2b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es $–CH_3$, $–CH_2OH$, o $–C(O)OCH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(O)OCH_3$.

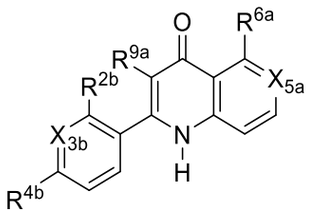
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, o –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$; y cada $R^{b'}$ es independientemente $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, o –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es halo. En otras modalidades, R^{4b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es alquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH. En otras modalidades, R^{4b} es arilo C_6-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es cicloalquilo C_3-C_{10}. En otras modalidades, R^{4b} es (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno. En otras modalidades, el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos y dicho heterociclilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{b'}$; y cada $R^{b'}$ es independientemente $–CH_3$ o $–CF_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CH{=}C(CH_3)_2$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CHF_2)$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–CH_2C(CH_3)_2F$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, $–OCF_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$, $–C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$, $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$, $–C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$, renil, 1-enciclopedismo, 1-trifluorometilciclopropil, ciclostil, 1-meticulosamente, 3,3-difluoro-1-meticulosamente, enciclopedia, 1-meticulosamente, 1-trifluorometilciclopentil, 3,3-difluoro-1-metilciclopentil, 4,4-

difluoro-1-metilciclohexil,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4b} es Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, o $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es Cl. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(=CH_2)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es D. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CD_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH=C(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CHF_2)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–CH_2C(CH_3)_2F$. En otras modalidades, R^{4b} es $–OCF_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)(CF_3)(CH_2OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)(CF_3)(C(O)OH)$. En otras modalidades, R^{4b} es fenilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es ciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es 3,3-difluoro-1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4b} es ciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 3,3-difluoro-1-metilciclopentilo. En otras modalidades, R^{4b} es 4,4-difluoro-1-metilciclohexil. En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es . En otras modalidades, R^{4b} es  . En otras modalidades, R^{4b} es . En otras modalidades, R^{4b} es .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5b} es halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es halo. En otras modalidades, R^{5b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5b} es cicloalquilo C_3-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-F), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5b} es F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CF_3$, $–OCH_3$, o ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es F. En otras modalidades, R^{5b} es Cl. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{5b} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{5b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5b} es ciclopropilo. En otras modalidades, R^{5b} es D. En otras modalidades, R^{5b} es $–C(CD_3)_3$.

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



(I-G)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_{5a} es N o $N^+–O^-$;

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $–NHC(O)NH_2$, –NHC(O)NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), $–C(NH)NH_2$, $–C(S)NH_2$, $–SO_2NH_2$, o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, en donde dicho heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1-2 $R^{a'}$;

R^{9a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

cada $R^{a'}$ es independientemente halo, –OH, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(O)NH_2$;

X_{3b} es N o CH;

R^{2b} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)O(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halos;

R^{4b} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –(haloalquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –C(O)(O)(alquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, arilo C_6-C_{10}, cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o heterociclilo de 4-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_{10}, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halo y dicho heterociclilo es opcionalmente sustituido con 1-2 $R^{b'}$; y

cada $R^{b'}$ es independientemente alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

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

R^{6a} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_6, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –OH, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-NH_2, –O(alquileno C_1-C_6)-NH(alquilo C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)(alquilo C_1-C_6), $–C(O)NH_2$, –C(O)NH(alquilo C_1-C_6), –C(O)N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o $–C(S)NH_2$;

R^{2b} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos; y

R^{4b} es halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, $–NH_2$, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-

C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)-, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)- se sustituye opcionalmente con uno o más halos.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{5a} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{5a} es N^+–O^-.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6a} es H, –CN, alcoxi C_1-C_4, –NH(alquilo C_1-C_6), –OH, –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –C(O)NH_2, –C(O)OH, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), o –C(S)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es alcoxi C_1-C_4. En otras modalidades, R^{6a} es –NH(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –O(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6). En otras modalidades, R^{6a} es –O(alquileno C_1-C_6)-N(alquilo C_1-C_6)$_2$. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6a} es H, –CN, –OCH_3, –$NH(CH_3)$, –OH, –$OCH_2CH_2OCH_3$, –$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, C(O)NH_2, –C(O)OH, –C(O)OCH_3, o –C(S)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es H. En otras modalidades, R^{6a} es –CN. En otras modalidades, R^{6a} es –OCH_3. En otras modalidades, R^{6a} es –$NH(CH_3)$. En otras modalidades, R^{6a} es –OH. En otras modalidades, R^{6a} es –$OCH_2CH_2OCH_3$. En otras modalidades, R^{6a} es –$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{6a} es C(O)NH_2. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)OH. En otras modalidades, R^{6a} es –C(O)OCH_3. En otras modalidades, R^{6a} es –C(S)NH_2.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{9a} es H, halo, alcoxi C_1-C_6, o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{9a} es H, halo, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es halo. En otras modalidades, R^{9a} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9a} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{9a} es H, Cl, Br, –OCH_3, –OCH_2CH_3, o –C(O)OCH_3. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{9a} es H, Cl, Br, –OCH_3, o –OCH_2CH_3. En otras modalidades, R^{9a} es H. En otras modalidades, R^{9a} es Cl. En otras modalidades, R^{9a} es Br. En otras modalidades, R^{9a} es –OCH_3. En otras modalidades, R^{9a} es –OCH_2CH_3. En otras modalidades, R^{9a} es –C(O)OCH_3.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3b} es CH.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2b} es H, halo, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_1-C_6,

haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –OH, –NH(alquilo C_1-C_6), –N(alquilo C_1-C_6)$_2$, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-C(O)OH, –C(O)(alquilo C_1-C_6), –C(O)(haloalquilo C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, se sustituye opcionalmente con uno o más halos.

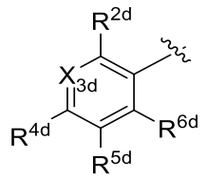
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2b} es halo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2b} es halo. En otras modalidades, R^{2b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2b} es –(alquileno C_1-C_6)-OH.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2b} es F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–OCH_3$, o $–OCH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es F. En otras modalidades, R^{2b} es Cl. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{2b} es $–OCH_2CH_2CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2b} es D. En otras modalidades, R^{2b} es $–C(CD_3)_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R4b es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, –Si(alquilo C1-C_6)3, o (haloalquilo C1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4b} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4b} es –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$. En otras modalidades, R^{4b} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-G), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4b} es $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2)(CH_3)$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–Si(CH_3)_3$, o 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CH_2)(CH_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4b} es $–Si(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4b} es 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4b} es D. En otras modalidades, R^{4b} es $–C(CD_3)_3$.

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

R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6 o $C(O)NH_2$; y

Y es 

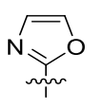
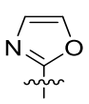
.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3c} es halo. En otras modalidades, R^{3c} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la

misma, en donde R^{3c} es H, F o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{3c} es H. En otras modalidades, R^{3c} es F. En otras modalidades, R^{3c} es $–CH_3$.

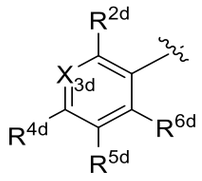
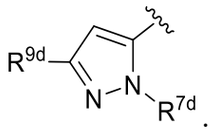
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4c} es H, halo –CN o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4c} es halo. En otras modalidades, R^{4c} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4c} es H, F, –CN u $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{4c} es H. En otras modalidades, R^{4c} es F. En otras modalidades, R^{4c} es –CN. En otras modalidades, R^{4c} es $–OCH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{5c} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{5c} es halo. En otras modalidades, R^{5c} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5c} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5c} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5c} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R5c es H, F, –CN, $–CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, or $–C(O)OCH_3$. En otras modalidades, R^{5c} es H. En otras modalidades, R^{5c} es F. En otras modalidades, R^{5c} es –CN. En otras modalidades, R^{5c} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5c} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{5c} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5c} es $–C(O)OCH_3$.

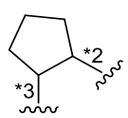
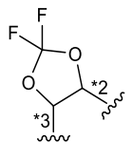
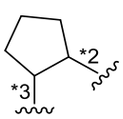
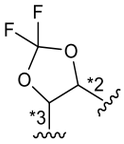
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6c} es H, F, Cl, –OH, –CN, $–OCH_3$, $C(O)NH_2$, o  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6 o $C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6c} es halo. En otras modalidades, R^{6c} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6c} es H, F, Cl, –OH, –CN, $–OCH_3$, o $C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6c} es H. En otras modalidades, R^{6c} es F. En otras modalidades, R^{6c} es Cl. En otras modalidades, R^{6c} es –OH. En otras modalidades, R^{6c} es –CN. En otras modalidades, R^{6c} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6c} es $C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6c} es  .

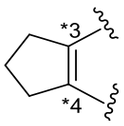
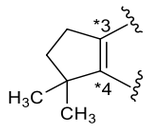
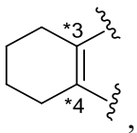
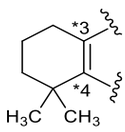
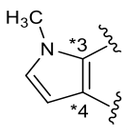
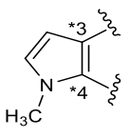
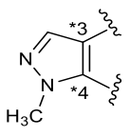
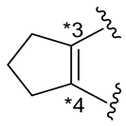
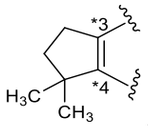
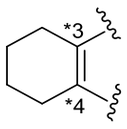
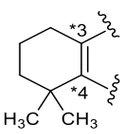
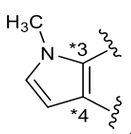
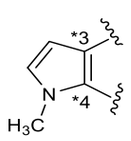
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{9c} es H, alquilo C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-O(alquilo C_1-C_6) o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{9c} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9c} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{9c} es –(alquileno C_1-C_6)-O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{9c} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{9c} es H, $–CH_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$ o $–C(O)OCH_2CH_3$. En otras

modalidades, R^{9c} es H. En otras modalidades, R^{9c} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{9c} es $–CH_2OH$. En otras modalidades, R^{9c} es $–CH_2OCH_3$. En otras modalidades, R^{9c} es $–C(O)OCH_2CH_3$.

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

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3d} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3d} es CR^{3d}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{3d} es CR^{3d} y R^{3d} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 o haloalcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3d} es halo. En otras modalidades, R^{3d} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3d} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3d} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3d} es haloalcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{3d} es CR^{3d} y R^{3d} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_3$ o $–OCF_3$. En otras modalidades, R^{3d} es H. En otras modalidades, R^{3d} es F. En otras modalidades, R^{3d} es Cl. En otras modalidades, R^{3d} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{3d} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{3d} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{3d} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{3d} es $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{3d} es $–OCF_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{3d} es CR^{3d}; y R^{2d} y R^{3d}, junto con los átomos de carbono a los que se unen, forman un anillo de fórmula  o  . En otras modalidades, R^{2d} and R^{3d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula  . En otras modalidades, R^{2d} and R^{3d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula  .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{3d} es CR^{3d}; y R^{3d} y R^{4d}, junto con los átomos de carbono a los que se unen, forman un anillo de fórmula  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En otras modalidades, R^{3d} and R^{4d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula  . En otras modalidades, R^{3d} and R^{4d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula  . En otras modalidades, R^{3d} and R^{4d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula  . En otras modalidades, R^{3d} and R^{4d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula  . En otras modalidades, R^{3d} and R^{4d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula  . En otras modalidades, R^{3d} and R^{4d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2d} es H, halo, –OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6,

haloalcoxi C_1-C_6 o –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{2d} es halo. En otras modalidades, R^{2d} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2d} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2d} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2d} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2d} es H, F, Cl, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–OCH_3$, –

OCH_2CH_3, $–OCH(CH_3)_2$, $–OCF_3$, o $–CH_2OH$. En otras modalidades, R^{2d} es H. En otras modalidades, R^{2d} es F. En otras modalidades, R^{2d} es Cl. En otras modalidades, R^{2d} es –OH. En otras modalidades, R^{2d} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{2d} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–OCH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{2d} es $–OCF_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–CH_2OH$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4d} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), $–Si$(alquilo C_1-C_6)$_3$, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o cicloalquilo C_3-C_6, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN. En otras modalidades, R^{4d} es halo. En otras modalidades, R^{4d} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es haloalquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{4d} es –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6). En otras modalidades, R^{4d} es $–Si$(alquilo C_1-C_6)$_3$. En otras modalidades, R^{4d} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{4d} es (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4d} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4d} es cicloalquilo C_3-C_6, en donde dicho cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4d} es H, F, Cl, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2C(CH_3)_3$, $–CF_3$, $–CH(CH_3)(CF_3)$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, $–OCH_3$, $–OCH(CH_3)_2$, $–OC(CH_3)_3$, $–OCF_3$, $–C(CH_3)_2OH$, $–C(CH_3)_2(OCH_3)$, $–Si(CH_3)_3$, $–C(O)OCH_2CH_3$, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, 1-metilciclobutilo, o 3,3-difluorociclobutilo. En otras modalidades, R^{4d} es H. En otras modalidades, R^{4d} es F. En otras modalidades, R^{4d} es Cl. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH_2C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH(CH_3)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(=CH_2)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–OCH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4d} es $–OC(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–OCF_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(CH_3)_2OH$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(CH_3)_2(OCH_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–Si(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(O)OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{4d} es ciclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-cianociclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-metilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4d} es 3,3-difluorociclobutilo.

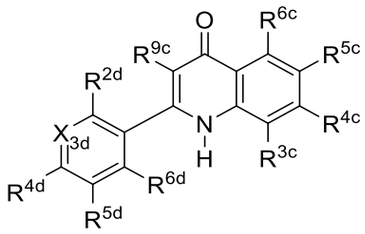
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{5d} es H, halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o –C(O)(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{5d} es halo. En otras modalidades, R^{5d} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5d} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5d} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5d} es –C(O)(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{5d} es H, F, Cl, Br, $–CH_3$, $–C(CH_3)_3$, $–CF_3$, $–OCH_3$, o $–C(O)CH_3$. En otras modalidades, R^{5d} es H. En otras modalidades, R^{5d} es F. En otras modalidades, R^{5d} es Cl. En otras modalidades, R^{5d} es Br. En otras modalidades, R^{5d} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5d} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{5d} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{5d} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5d} es $–C(O)CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6c} es H, halo o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6d} es halo. En otras modalidades, R^{6d} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6d} es H, Cl o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6d} es H. En otras modalidades, R^{6d} es Cl. En otras modalidades, R^{6d} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{7d} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{9d} es $–C(CH_3)_3$.

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



(II-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6;

R^{4c} es H, halo, –CN o alcoxi de C_1-C_6;

R^{5c} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6, $C(O)NH_2$ o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno;

R^{9c} es H, alquilo C_1-C_6,–(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-O(alquilo C_1-C_6), o –C(O)O(alquilo C_1-C_6);

X_{3d} es N o CR^{3d};

R^{2d}, R^{3d} y R^{4d} se definen de la siguiente manera:

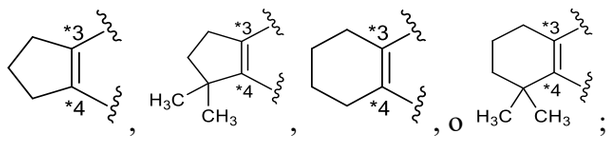
(i) R^{2d} es H, halo, –OH, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6;

R^{3d} es H o halo; y

R^{4d} es H, cloro, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o cicloalquilo C_3-C_6, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN; o

(ii) R^{2d} es H, halo, –OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6 o –(alquileno C_1-C_6)-OH; y

R^{3d} y R^{4d}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula:



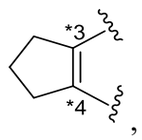
R^{5d} es H, halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y

R^{6d} es H, halo o alquilo C_1-C_6,

siempre que:

(i) si X_{3d} es N, entonces no más de dos de R^{2d}, R^{4d}, R^{5d} y R^{6d} son H; y

(ii) si R^{3d} y R^{4d}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula:



entonces no más de dos de R^{2d}, R^{5d}, y R^{6d} son H; y

(iii) si R^{4d} es H, entonces R^{2d} es alquilo C_1-C_6 y R^{5d} es alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y

(iv) si R^{4d} es cloro, entonces R^{2d} es –OH o alquilo C_1-C_6; y

(v) si R^{4d} es $–CH_3$, entonces R^{2d} es –OH, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_2; y

(vi) si R^{4d} es $–C(CH_3)_3$, entonces R^{2d} es H, cloro, –OH, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6; y

(vii) si R^{4d} es $–CF_3$, entonces R^{2d} es alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6; y

(viii) si R^{4d} es $–OCH_3$, entonces R^{2d} es halo, –OH, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6; y R^{5d} es halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6; y

(ix) si R^{4d} es $–OC(CH_3)_3$, entonces no más de tres de R^{2d}, R^{3d}, R^{5d} y R^{6d} son H;

(x) si R^{4d} es $–OCF_3$, entonces R^{2d} es halo, –OH, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6; y

(xi) si R^{4d} es ciclopropilo, entonces R^{2d} es H, cloro, –OH, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6; y R^{6d} es H, o alquilo C_1-C_6; y

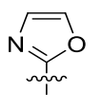
(xii) si R^{2d} es $–OCH_3$ y R^{4d} es $–CH_3$, entonces R^{5d} es halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6 o $C(O)NH_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3c} es halo. En otras modalidades, R^{3c} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3c} es H, F o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{3c} es H. En otras modalidades, R^{3c} es F. En otras modalidades, R^{3c} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4c} es H, halo –CN o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4c} es halo. En otras modalidades, R^{4c} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4c} es H, F –CN o $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{4c} es H. En otras modalidades, R^{4c} es F. En otras modalidades, R^{4c} es –CN. En otras modalidades, R^{4c} es $–OCH_3$.

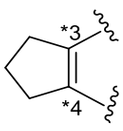
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5c} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5c} es halo. En otras modalidades, R^{5c} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5c} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5c} es H, F, –CN, $–CH_3$, o $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5c} es H. En otras modalidades, R^{5c} es F. En otras modalidades, R^{5c} es –CN. En otras modalidades, R^{5c} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5c} es $–OCH_3$.

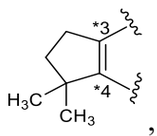
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6c} es H, F, Cl, –OH, –CN, $–OCH_3$, $–C(O)NH_2$, o  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6 o $C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6c} es halo. En otras modalidades, R^{6c} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6c} es H, F, Cl, –OH, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6c} es H. En otras modalidades, R^{6c} es F. En otras modalidades, R^{6c} es Cl. En otras modalidades, R^{6c} es –OH. En otras modalidades, R^{6c} es –CN. En otras modalidades, R^{6c} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6c} es $–C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6c} es  .

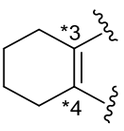
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9c} es H, alquilo C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-O(alquilo C_1-C_6) o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{9c} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9c} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{9c} es –(alquileno C_1-C_6)-O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{9c} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9c} es H, $–CH_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$ o $–C(O)OCH_2CH_3$. En otras

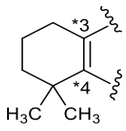
modalidades, R^{9c} es H. En otras modalidades, R^{9c} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{9c} es $–CH_2OH$. En otras modalidades, R^{9c} es $–CH_2OCH_3$. En otras modalidades, R^{9c} es $–C(O)OCH_2CH_3$.

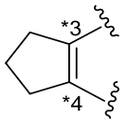
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3d} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3d} es CR^{3d}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3d} es CR^{3d} y R^{3d} es H o halo. En otras modalidades, R^{3d} es halo. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3d} es CR^{3d} y R^{3d} es H o Cl. En otras modalidades, R^{3d} es H. En otras modalidades, R^{3d} es Cl.

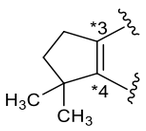
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3d} es CR^{3d}; y R^{3d} y R^{4d}, junto con los átomos de carbono a los que se unen, forman un anillo de fórmula 

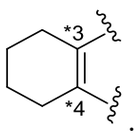
, 

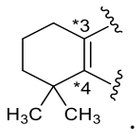
, 

, o 

. En otras modalidades, R^{3d} and R^{4d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula 

. En otras modalidades, R^{3d} and R^{4d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula 

. En otras modalidades, R^{3d} and R^{4d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula 

. En otras modalidades, R^{3d} and R^{4d} junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de la fórmula 

.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2d} es H, halo, –OH, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2d} es halo. En otras modalidades, R^{2d} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2d} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2d} es H, F, Cl, –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–OCH_3$, o $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es H. En otras modalidades, R^{2d} es F. En otras modalidades, R^{2d} es Cl. En otras modalidades, R^{2d} es –OH. En otras

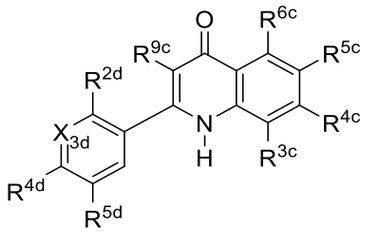
modalidades, R^{2d} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{2d} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–OCH_2CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4d} es H, cloro, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o cicloalquilo C_3-C_6, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN. En otras modalidades, R^{4d} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es haloalquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6). En otras modalidades, R^{4d} es –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$. En otras modalidades, R^{4d} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{4d} es (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4d} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4d} es o cicloalquilo C_3-C_6, en donde dicho cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4d} es H, Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2C(CH_3)_3$, $–CF_3$, $–CH(CH_3)(CF_3)$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, $–OCH_3$, $–OCF_3$, $–C(CH_3)_2(CH_2OCH_3)$, $–Si(CH_3)_3$, $–C(O)OCH_2CH_3$, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, 1-metilciclobutilo, o 3,3-difluorociclobutilo. En otras modalidades, R^{4d} es H. En otras modalidades, R^{4d} es Cl. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH_2C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH(CH_3)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(=CH_2)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–OCF_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(CH_3)_2(CH_2OCH_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–Si(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(O)OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{4d} es ciclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-cianociclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-metilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4d} es 3,3-difluorociclobutilo.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5d} es H, halo, alquilo C_1-C_6, o haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5d} es halo. En otras modalidades, R^{5d} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5d} es haloalquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5d} es H, F, Cl, Br, $–CH_3$, $–C(CH_3)_3$, o $–CF_3$. En otras modalidades, R^{5d} es H. En otras modalidades, R^{5d} es F. En otras modalidades, R^{5d} es Cl. En otras modalidades, R^{5d} es Br. En otras modalidades, R^{5d} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5d} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{5d} es $–CF_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6d} es H, halo o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6d} es halo. En otras modalidades, R^{6d} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6d} es H, Cl o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{6d} es H. En otras modalidades, R^{6d} es Cl. En otras modalidades, R^{6d} es $–CH_3$.

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



(II-B)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6;

R^{4c} es H, halo, –CN o alcoxi de C_1-C_6;

R^{5c} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6, $C(O)NH_2$ o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno;

R^{9c} es H, alquilo C_1-C_6,–(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-O(alquilo C_1-C_6), o –C(O)O(alquilo C_1-C_6);

X_{3d} es N o CH;

R^{2d} es halo, –OH, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6;

R^{4d} es halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o cicloalquilo C_3-C_6, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN; y

R^{5d} es halo, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6,

siempre que:

(i) si R^{2d} es cloro, X_{3d} es N; y

(ii) si R^{4d} es $–CH_3$ y R^{5d} es $–CH_3$, entonces R^{2d} es –OH, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_2.

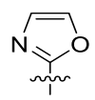
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6 o $C(O)NH_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3c} es H o halo. En otras modalidades, R^{3c} es

halo. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{3c} es H o F. En otras modalidades, R^{3c} es H. En otras modalidades, R^{3c} es F.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4c} es H, halo –CN o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4c} es halo. En otras modalidades, R^{4c} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4c} es H, F, –CN u $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{4c} es H. En otras modalidades, R^{4c} es F. En otras modalidades, R^{4c} es –CN. En otras modalidades, R^{4c} es $–OCH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5c} es H, halo o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5c} es halo. En otras modalidades, R^{5c} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5c} es H, F, u $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5c} es H. En otras modalidades, R^{5c} es F. En otras modalidades, R^{5c} es $–OCH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6c} es H, F, Cl, –OH, –CN, $–OCH_3$, $–C(O)NH_2$, o  . En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6 o $C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6c} es halo. En otras modalidades, R^{6c} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6c} es H, F, Cl, –OH, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6c} es H. En otras modalidades, R^{6c} es F. En otras modalidades, R^{6c} es Cl. En otras modalidades, R^{6c} es –OH. En otras modalidades, R^{6c} es –CN. En otras modalidades, R^{6c} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6c} es $–C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6c} es  .

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{9c} es H.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^{3d} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X^{3d} es CH.

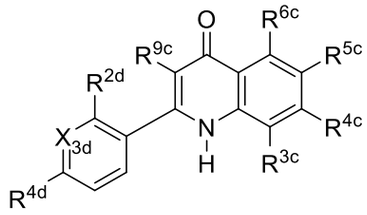
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2d} es halo, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2d} es halo. En otras modalidades, R^{2d} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2d} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2d} es F, Cl, $–CH_3$, o $–OCH_3$. En

otras modalidades, R^{2d} es F. En otras modalidades, R^{2d} es Cl. En otras modalidades, R^{2d} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–OCH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4d} es halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es halo. En otras modalidades, R^{4d} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es haloalquenilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4d} es Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CF_3$, $–CH(CH_3)(CF_3)$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–C(=CH_2)(CF_3)$, o $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{4d} es Cl. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH(CH_3)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(=CH_2)(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–OCH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5d} es halo o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5d} es halo. En otras modalidades, R^{5d} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5d} es F, Cl, Br, o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5d} es F. En otras modalidades, R^{5d} es Cl. En otras modalidades, R^{5d} es Br. En otras modalidades, R^{5d} es $–CH_3$.

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



(II-C)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6;

R^{4c} es H, halo, –CN o alcoxi de C_1-C_6;

R^{5c} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6;

R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6, $C(O)NH_2$ o heteroarilo de 5-10 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno;

R^{9c} es H, alquilo C_1-C_6,–(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-O(alquilo C_1-C_6), o –C(O)O(alquilo C_1-C_6);

X_{3d} es N o CH;

R^{2d} es –OH, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6; y

R^{4d} es halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o cicloalquilo C_3-C_6, en donde el

cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN;

siempre que:

(i) si R^{2d} es –OH, entonces R^{4d} es halo, alquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o cicloalquilo C_3-C_6, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN; y

(ii) si R^{2d} es $–CH_3$, entonces R^{4d} es halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o cicloalquilo C_3-C_6, en donde cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN; y

(iii) si R^{2d} es $–OCH_3$, entonces R^{4d} es alquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, –C(O)O(alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o cicloalquilo C_3-C_6, en donde cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6 o $C(O)NH_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{3c} es H, halo o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{3c} es halo. En otras modalidades, R^{3c} es o alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{3c} es H, F o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{3c} es H. En otras modalidades, R^{3c} es F. En otras modalidades, R^{3c} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4c} es H, halo –CN o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4c} es halo. En otras modalidades, R^{4c} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4c} es H, F, –CN u $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{4c} es H. En otras modalidades, R^{4c} es F. En otras modalidades, R^{4c} es –CN. En otras modalidades, R^{4c} es $–OCH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{5c} es H, halo, –CN, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-

C_6. En otras modalidades, R^{5c} es halo. En otras modalidades, R^{5c} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5c} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{5c} es H, F, –CN, $–CH_3$, o $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5c} es H. En otras modalidades, R^{5c} es F. En otras modalidades, R^{5c} es –CN. En otras modalidades, R^{5c} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5c} es $–OCH_3$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6c} es H, halo, –OH, –CN, alcoxi C_1-C_6 o $C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6c} es halo. En otras modalidades, R^{6c} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6c} es H, F, –OH, –CN, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$. En otras modalidades, R^{6c} es H. En otras modalidades, R^{6c} es F. En otras modalidades, R^{6c} es –OH. En otras modalidades, R^{6c} es –CN. En otras modalidades, R^{6c} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6c} es $–C(O)NH_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{9c} es H, alquilo C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-OH, –(alquileno C_1-C_6)-O(alquilo C_1-C_6) o –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{9c} es H. En otras modalidades, R^{9c} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{9c} es –(alquileno C_1-C_6)-OH. En otras modalidades, R^{9c} es –(alquileno C_1-C_6)-O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{9c} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{9c} es H, $–CH_3$, $–CH_2OH$, $–CH_2OCH_3$ o $–C(O)OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{9c} es H. En otras modalidades, R^{9c} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{9c} es $–CH_2OH$. En otras modalidades, R^{9c} es $–CH_2OCH_3$. En otras modalidades, R^{9c} es $–C(O)OCH_2CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3d} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3d} es CH.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2d} es –OH, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2d} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{2d} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2d} es –OH, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–OCH_3$, o $–OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es –OH. En otras modalidades, R^{2d} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–CH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{2d} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{2d} es $–OCH_2CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4d} es halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6), –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$, –C(O)O(alquilo C_1-C_6),

(alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o cicloalquilo C_3-C_6, en donde el cicloalquilo en dicho cicloalquilo C_3-C_6, (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–, o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)– se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN. En otras modalidades, R^{4d} es halo. En otras modalidades, R^{4d} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es haloalcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4d} es –(alquileno C_1-C_6)-(alcoxi C_1-C_6). En otras modalidades, R^{4d} es –Si(alquilo C_1-C_6)$_3$. En otras modalidades, R^{4d} es –C(O)O(alquilo C_1-C_6). En otras modalidades, R^{4d} es (alquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4d} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4d} es cicloalquilo C_3-C_6, en donde dicho cicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos o –CN. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4d} es Cl, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–C(CH_3)_3$, $–CH_2C(CH_3)_3$, $–CF_3$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, $–OCF_3$, $–CH(CH_2)(OCH_3)$, $–Si(CH_3)_3$, $–C(O)OCH_2CH_3$, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 1-metilciclopropilo, 1-trifluorometilciclopropilo, 1-metilciclobutilo, o 3,3-difluorociclobutilo. En otras modalidades, R^{4d} es Cl. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH_2C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CF_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–OCF_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–CH(CH_2)(OCH_3)$. En otras modalidades, R^{4d} es $–Si(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4d} es $–C(O)OCH_2CH_3$. En otras modalidades, R^{4d} es ciclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-cianociclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-metilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4d} es 1-metilciclobutilo. En otras modalidades, R^{4d} es 3,3-difluorociclobutilo.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{6k} es H, –OH, o alcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3k} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3k} es CH.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{4k} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{4k} es CH.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5k} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5k} es CR^{5k}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5k} es CR^{5k} y R^{5k} es H, alcoxi C_1-C_6, –OH, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ o $–N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$. En otras modalidades, R^{5k} es alcoxi C_1-C_6. En

algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5k} es CR^{5k} y R^{5k} es H, –OH, $–OCH_3$, $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, o $–N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$. En otras modalidades, R^{5k} es H. En otras modalidades, R^{5k} es –OH. En otras modalidades, R^{5k} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5k} es $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{5k} es $–N(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$.

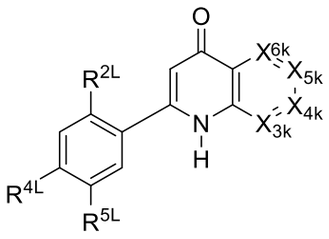
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6k} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6k} es $N^+–O^-$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6k} es CR^{6k} y R^{6k} es H, –OH, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6k} es CR^{6k} y R^{6k} es H, –OH, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, R^{6k} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6k} es CR^{6k} y R^{6k} es H, –OH, o $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6k} es H. En otras modalidades, R^{6k} es –OH. En otras modalidades, R^{6k} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6k} es $–C(O)NH_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2L} es $–CH_3$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4L} es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o (haloalcoxi C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4L} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4L} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4L} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{4L} es $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, o 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4L} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4L} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4L} es 1-trifluorometilciclopropilo.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5L} es H, halo o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5L} es halo. En otras modalidades, R^{5L} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{5L} es H, F, Cl, o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5L} es H. En otras modalidades, R^{5L} es F. En otras modalidades, R^{5L} es Cl. En otras modalidades, R^{5L} es $–CH_3$.

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



(III-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X_{3k} es N o CH;

X_{4k} es N o CH;

X_{5k} es N o CR^{5k};

X_{6k} es N, $N^+–O^-$ o CR^{6k};

R^{5k} es H, alcoxi C_1-C_6, –OH, o $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$;

R^{6k} es H, –OH, alcoxi C_1-C_6, o $–C(O)NH_2$;

R^{2L} es alquilo C_1-C_6;

R^{4L} es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C6)–; y

R^{5L} es H, halo o alquilo C_1-C_6,

siempre que:

(i) no más de dos de X_{3k}, X_{4k}, X_{5k} y X_{6k} son N; y

(ii) si X_{6k} es $N^+–O^-$, entonces X_{3k} y XTM_{4k} son CH, y X_{5k} es CR^{5k}; y

(iii) si X_{5k} es N, X_{4k} es N.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{6k} es H, –OH, o alcoxi C_1-C_6.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3k} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{3k} es CH.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{4k} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{4k} es CH.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5k} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{5k} es CR^{5k}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{5k} es CR^{5k} y R^{5k} es H, alcoxi C_1-C_6, –OH, o $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{5k} es alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{5k} es CR^{5k} y R^{5k} es H, $–OCH_3$, –OH, o $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$. En otras modalidades, R^{5k} es H. En otras modalidades, R^{5k} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{5k} es –OH. En otras modalidades, R^{5k} es $–OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6k} es N. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde X_{6k} es $N^+–O^-$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{6k} es CR^{6k}. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{6k} es CR^{6k} y R^{6k} es H, –OH, $–OCH_3$, o $–C(O)NH_2$. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X_{6k} es CR^{6k} y R^{6k} es H, –OH, o alcoxi C_1-C_6. En otras modalidades, alcoxi C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde X_{6k} es CR^{6k} y R^{6k} es H, –OH, o $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6k} es H. En otras modalidades, R^{6k} es –OH. En otras modalidades, R^{6k} es $–OCH_3$. En otras modalidades, R^{6k} es $–C(O)NH_2$.

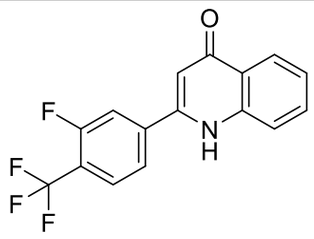
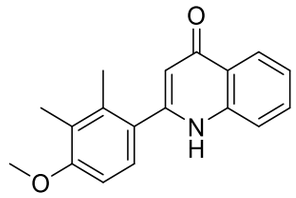
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{2L} es $–CH_3$.

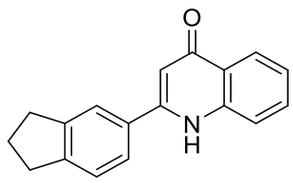
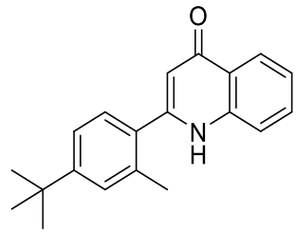
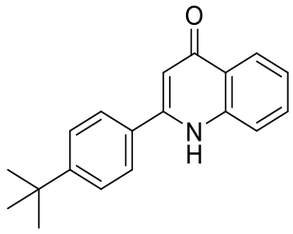
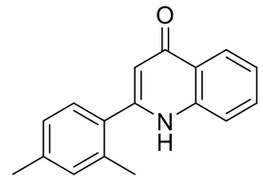
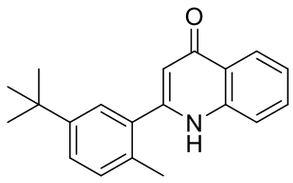
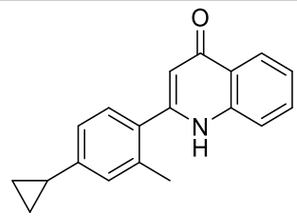
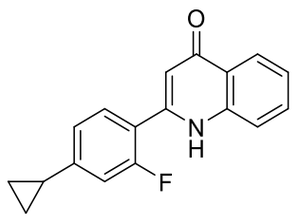
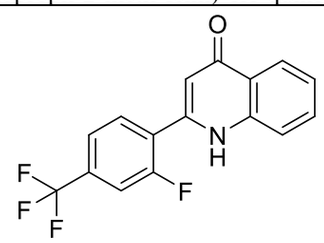
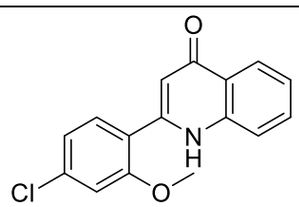
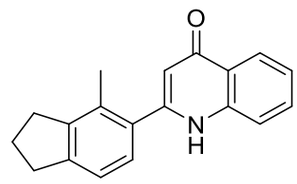
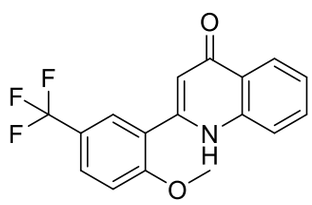
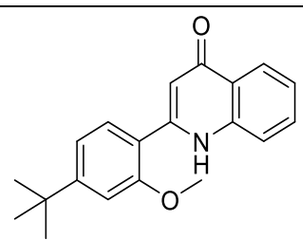
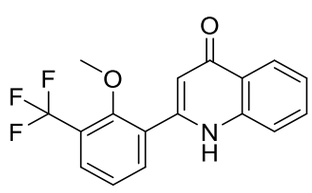
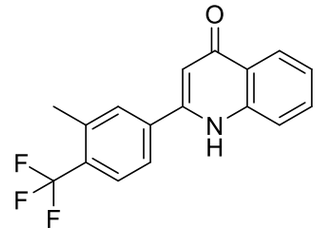
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4L} es alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o (haloalcoxi C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En otras modalidades, R^{4L} es alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4L} es haloalquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{4L} es (haloalquilo C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_6)–. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{4L} es $–C(CH_3)_3$, $–C(CH_3)_2(CF_3)$, o 1-trifluorometilciclopropilo. En otras modalidades, R^{4L} es $–C(CH_3)_3$. En otras modalidades, R^{4L} es $–C(CH_3)_2(CF_3)$. En otras modalidades, R^{4L} es 1-trifluorometilciclopropilo.

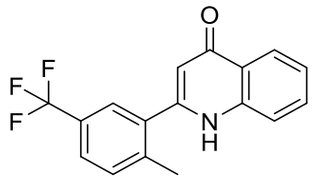
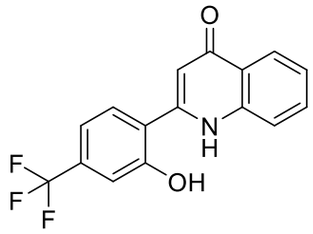
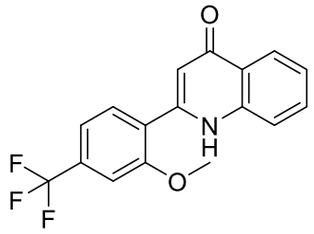
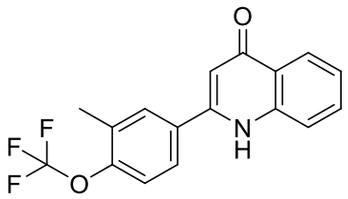
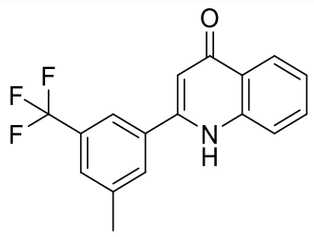
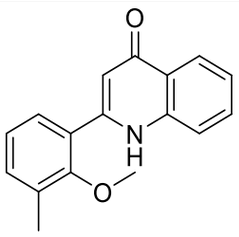
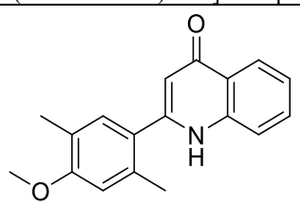
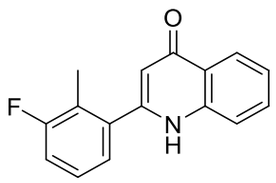
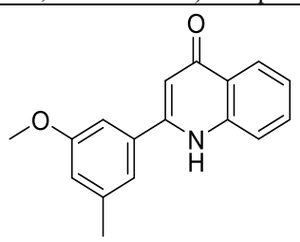
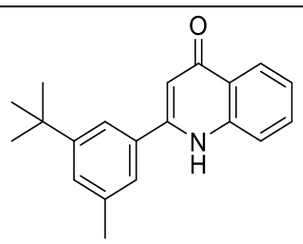
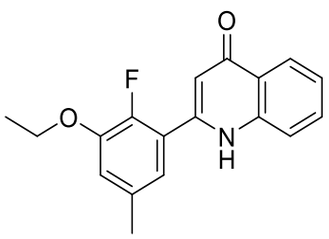
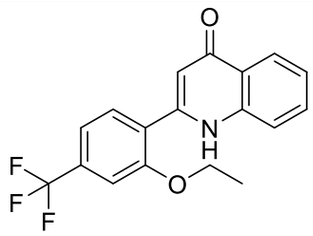
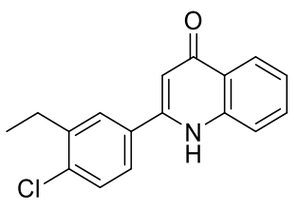
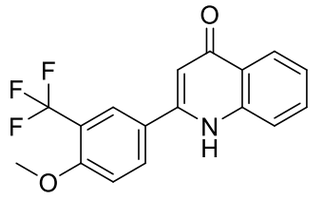
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{5L} es H, halo o alquilo C_1-C_6. En otras modalidades, R^{5L} es halo. En otras modalidades, R^{5L} es alquilo C_1-C_6. En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde R^{5L} es H, F, Cl, o $–CH_3$. En otras modalidades, R^{5L} es H. En otras modalidades, R^{5L} es F. En otras modalidades, R^{5L} es Cl. En otras modalidades, R^{5L} es $–CH_3$.

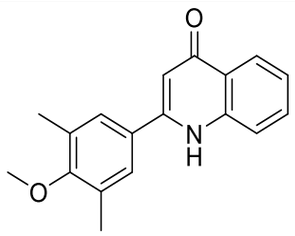
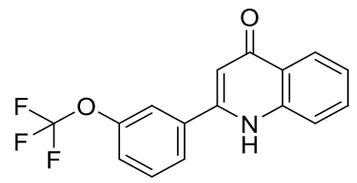
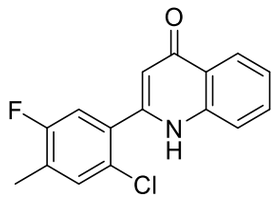
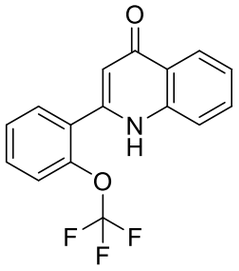
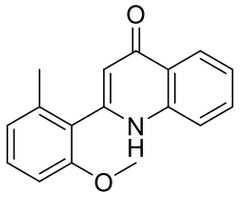
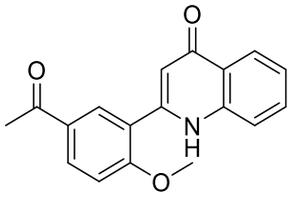
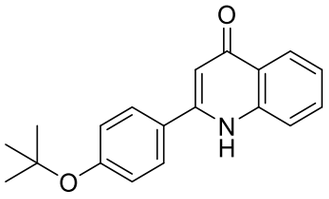
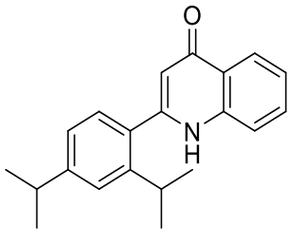
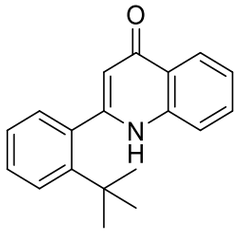
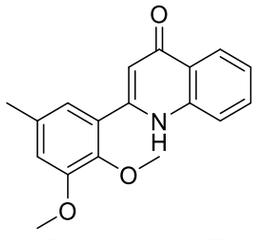
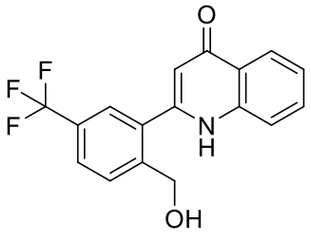
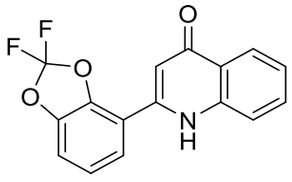
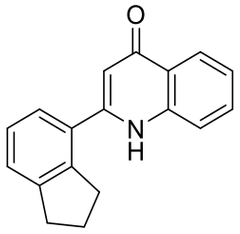
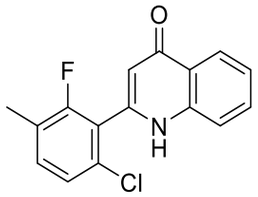
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras modalidades, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla A, es decir, el compuesto en forma no salina.

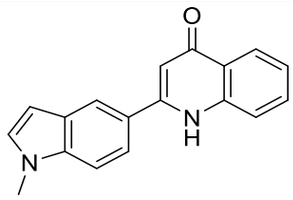
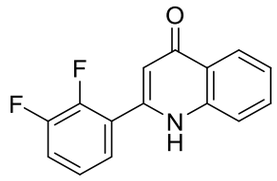
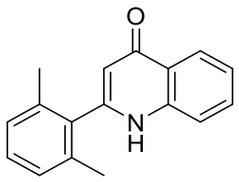
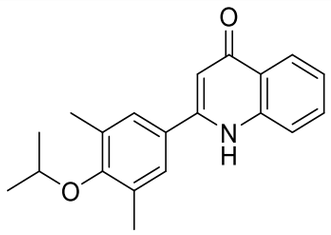
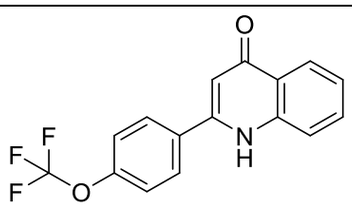
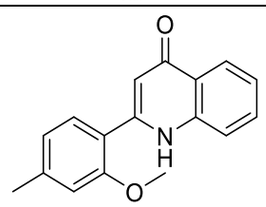
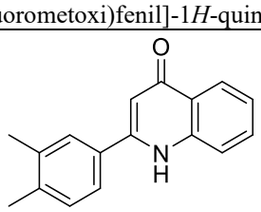
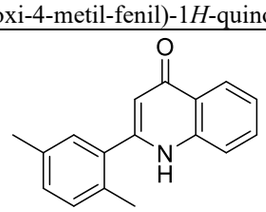
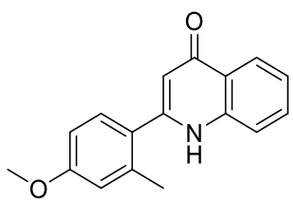
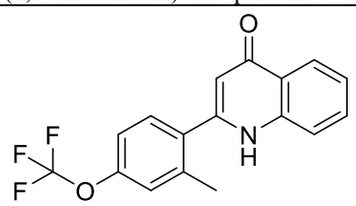
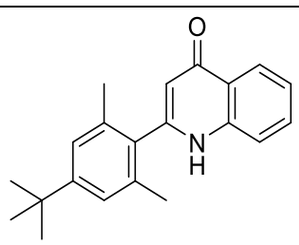
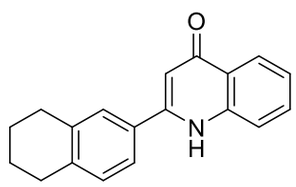
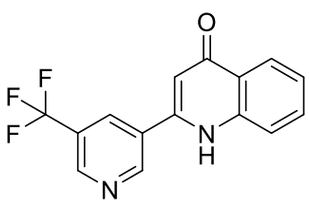
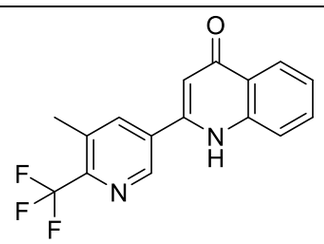
Tabla A. Estructuras y nombres compuestos.

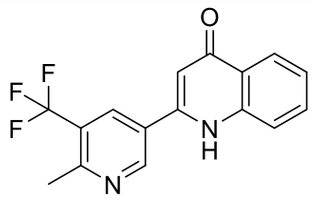
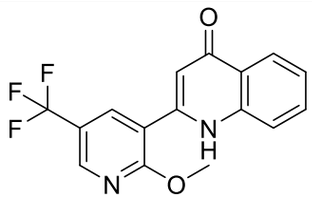
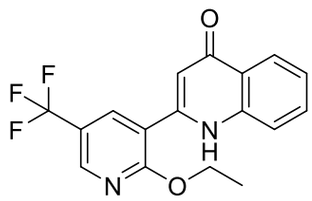
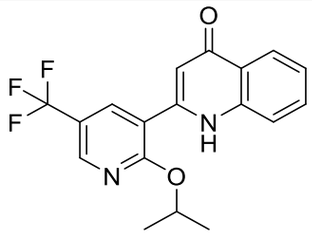
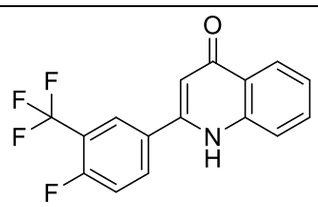
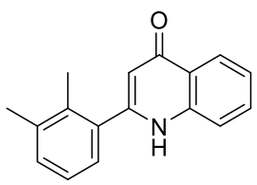
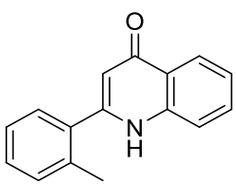
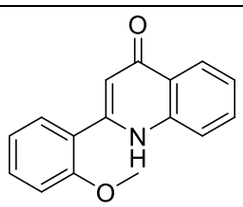
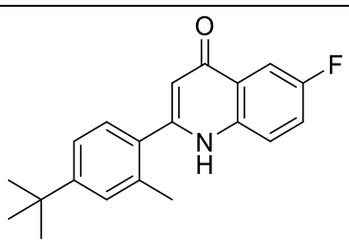
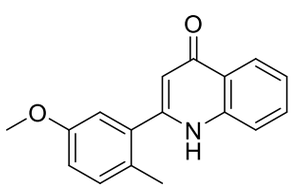
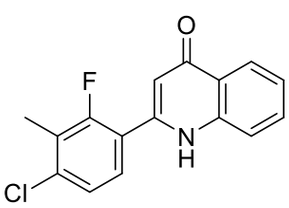
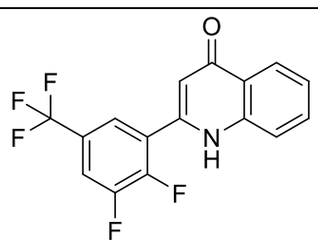
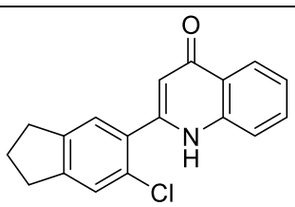
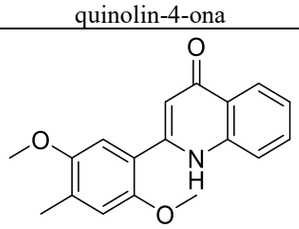
 2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona

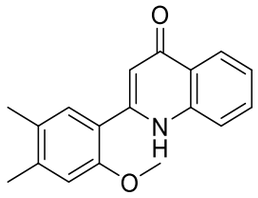
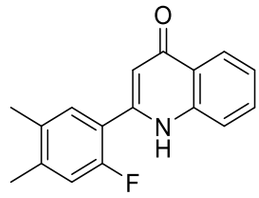
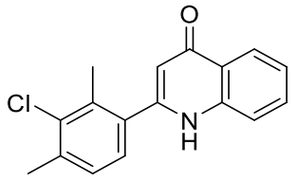
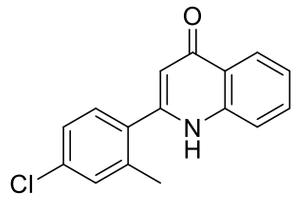
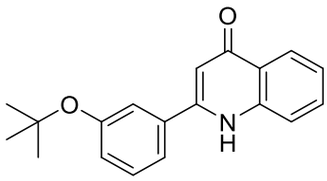
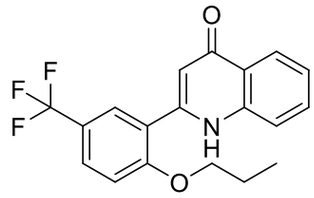
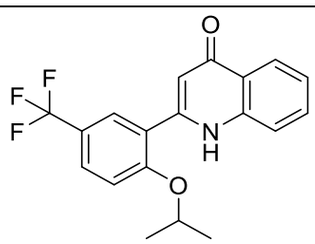
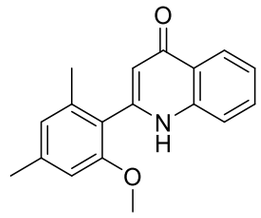
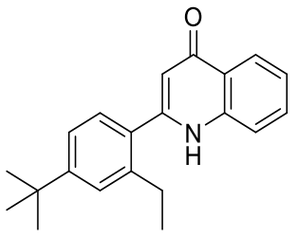
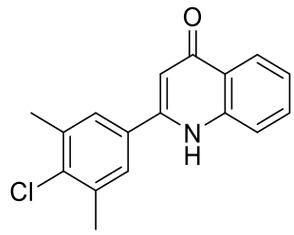
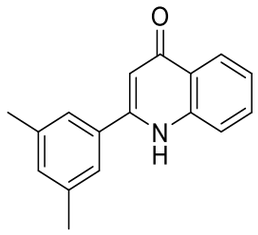
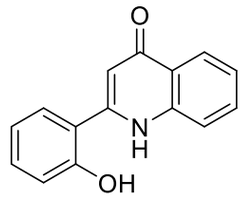
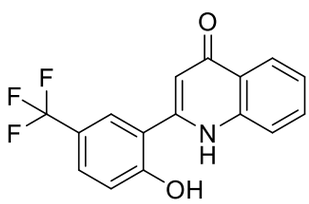
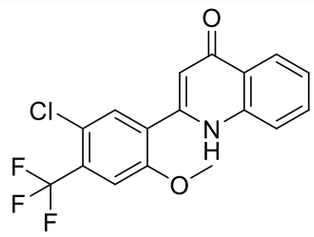
 2-indan-5-il-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2,4-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(5-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-ciclopropil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-metilindan-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2-metoxi-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona

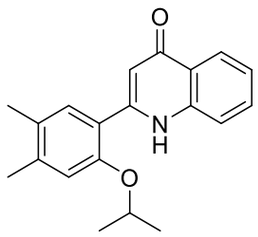
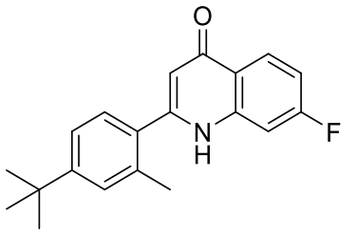
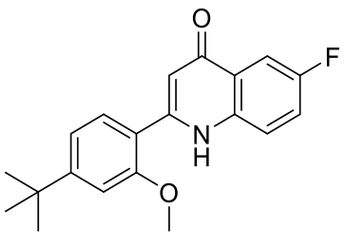
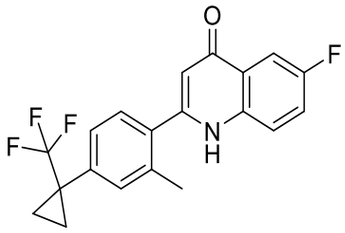
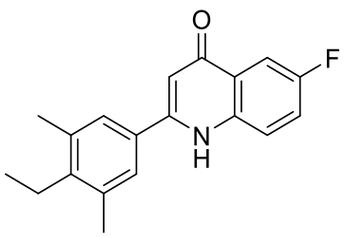
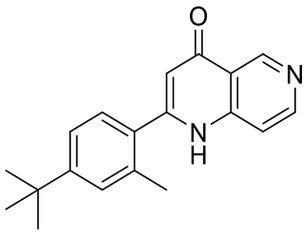
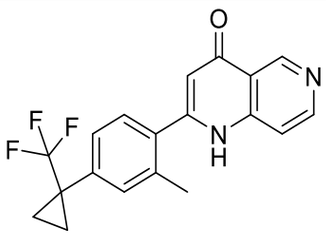
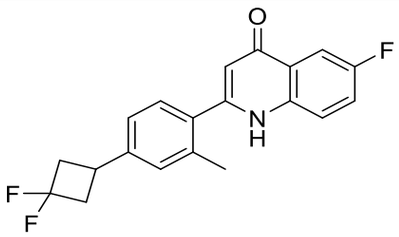
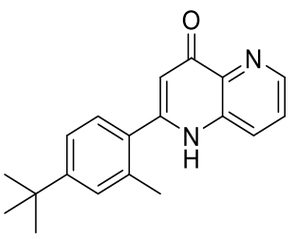
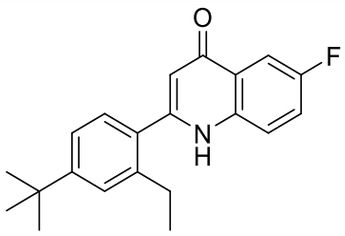
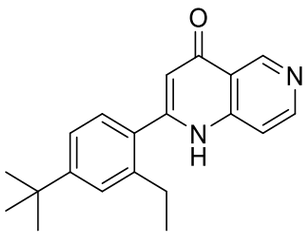
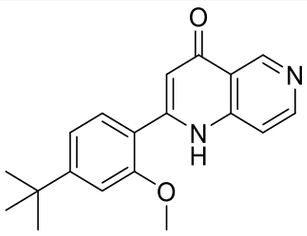
 2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2-metoxi-3-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(3-metoxi-5-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(3-*terc*-butil-5-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(3-etoxi-2-fluoro-5-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-cloro-3-etil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona

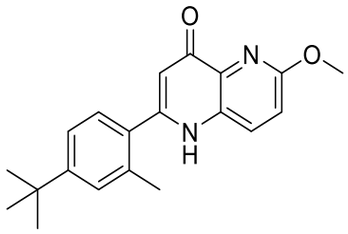
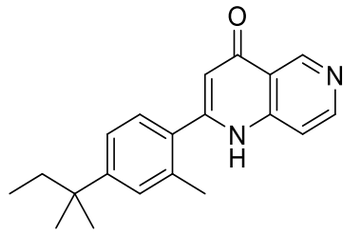
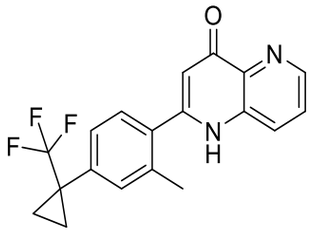
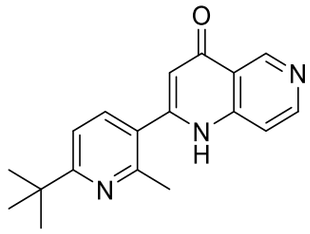
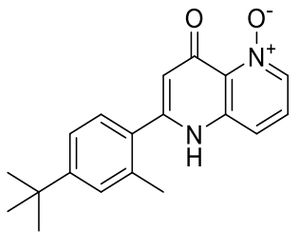
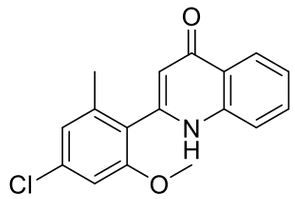
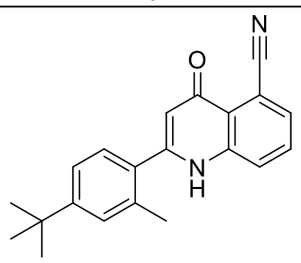
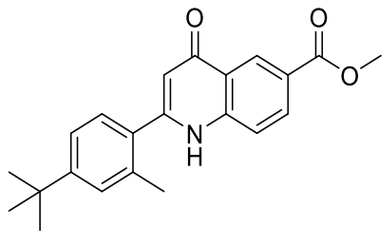
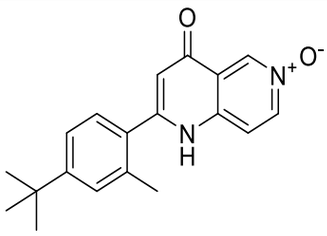
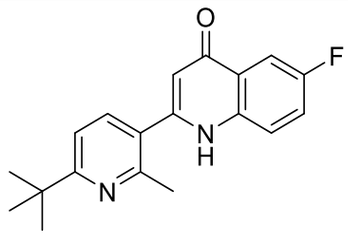
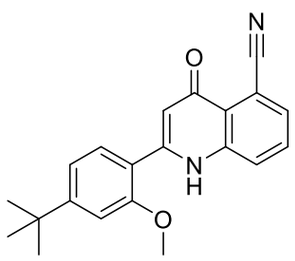
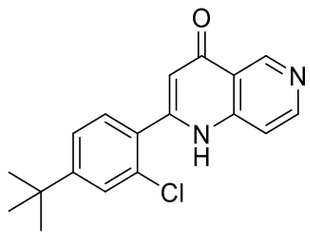
 2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(2-cloro-5-fluoro-4-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(2-metoxi-6-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(5-acetil-2-metoxi-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-*terc*-butoxifenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2,4-diisopropilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(2-*terc*-butilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2,3-dimetoxi-5-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-indan-4-il-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona

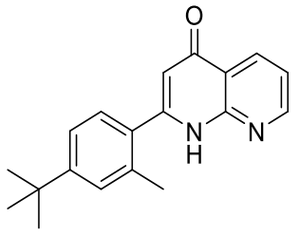
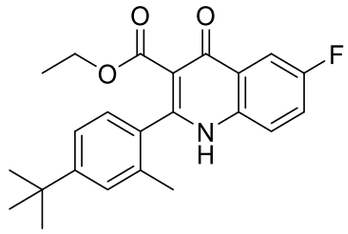
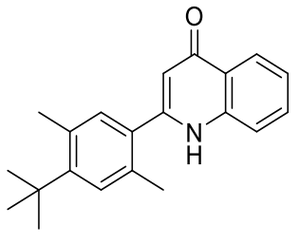
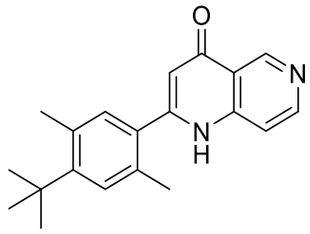
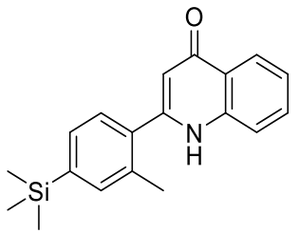
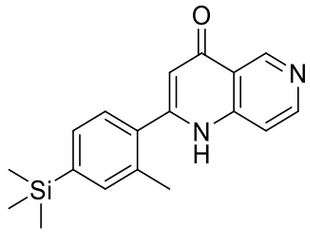
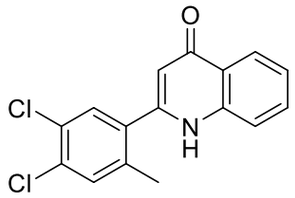
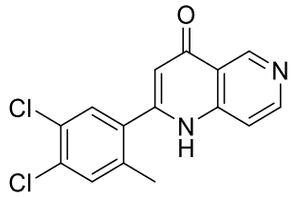
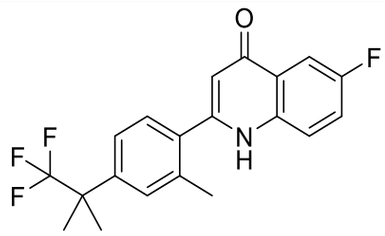
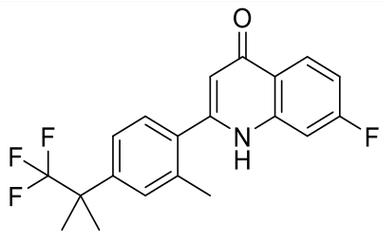
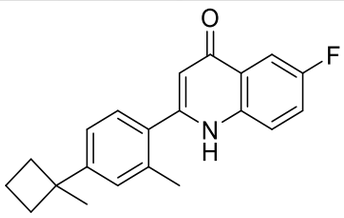
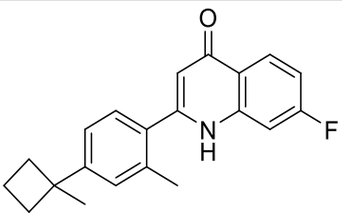
 2-(1-metilindol-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2,3-difluorofenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-isopropoxi-3,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2-metoxi-4-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(3,4-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-2,6-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-tetralin-6-il-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona

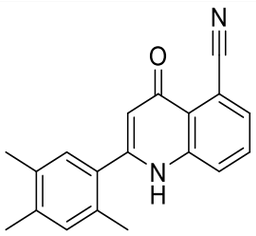
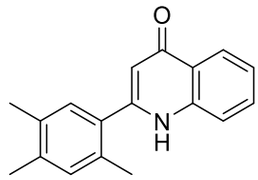
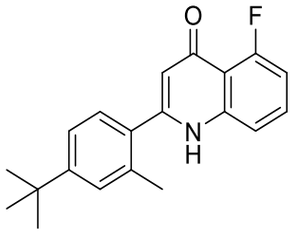
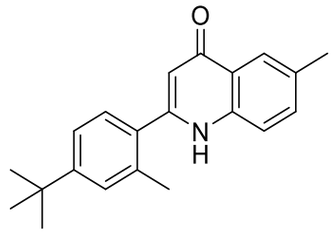
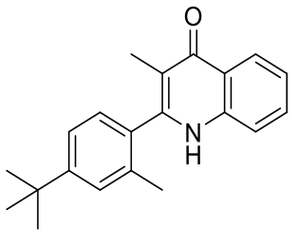
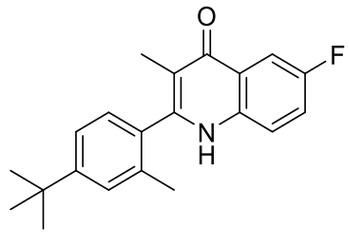
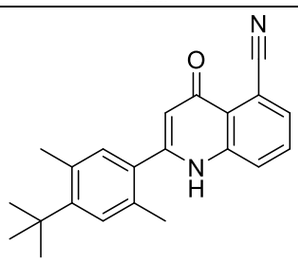
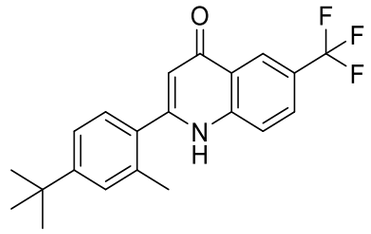
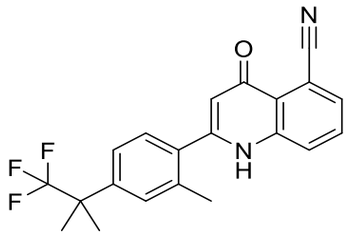
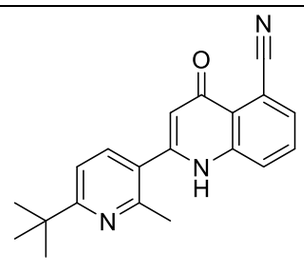
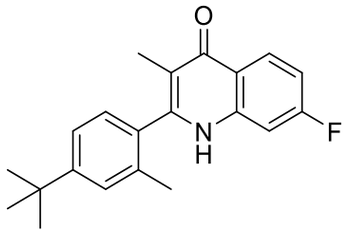
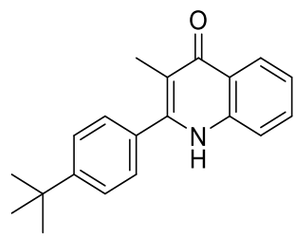
 2-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-etoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-isopropoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2,3-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(o-tolil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2-metoxifenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(5-metoxi-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2,3-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(6-clorindan-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona

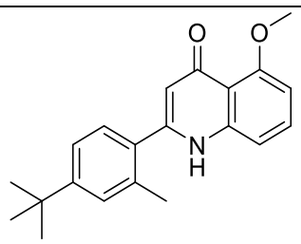
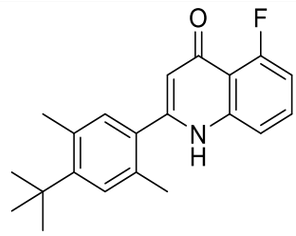
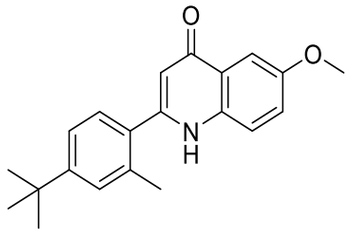
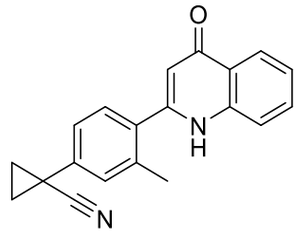
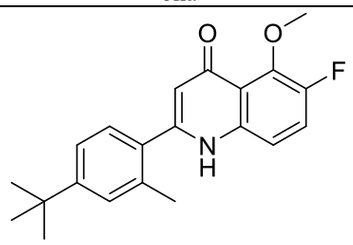
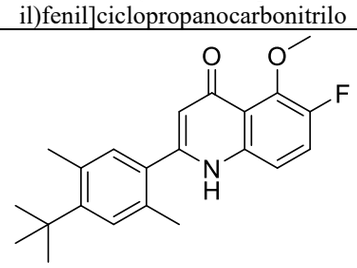
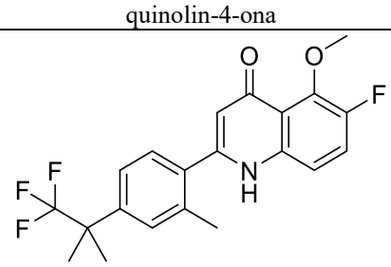
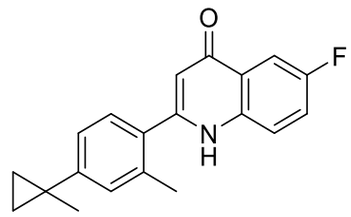
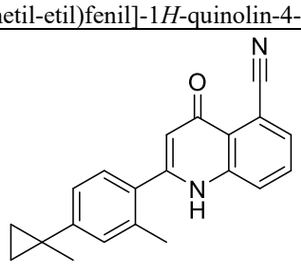
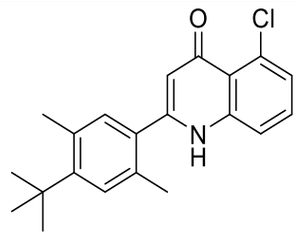
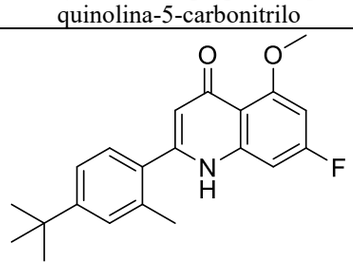
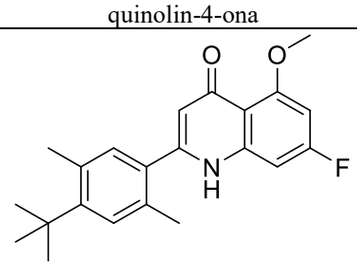
 2-(2-metoxi-4,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2-fluoro-4,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(3-cloro-2,4-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(3-*terc*-butoxifenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2-propoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2-metoxi-4,6-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-2-etil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(3,5-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2-hidroxifenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona

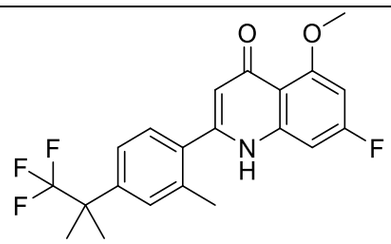
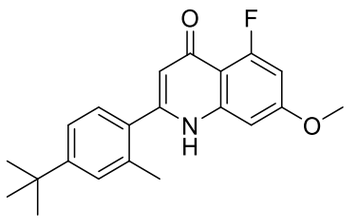
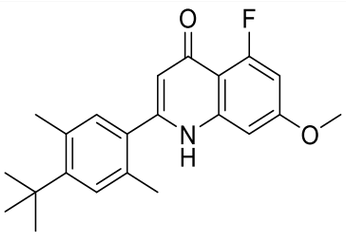
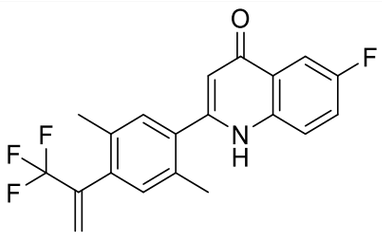
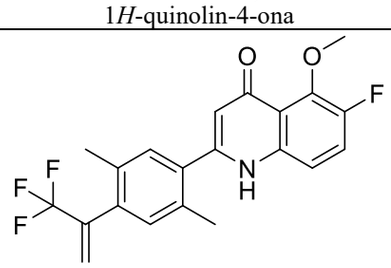
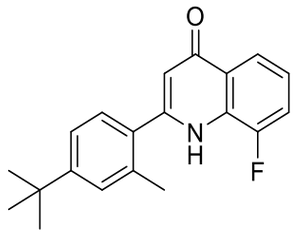
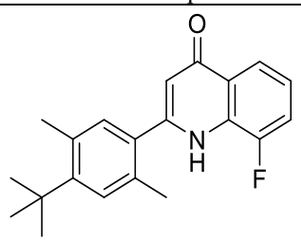
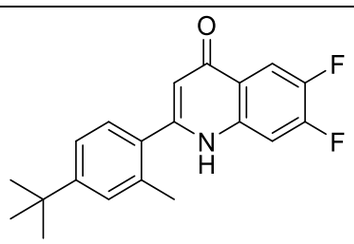
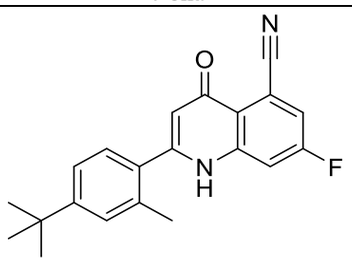
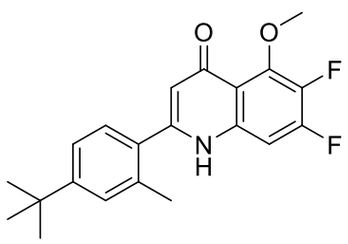
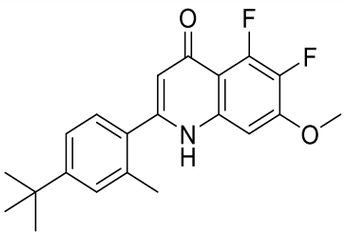
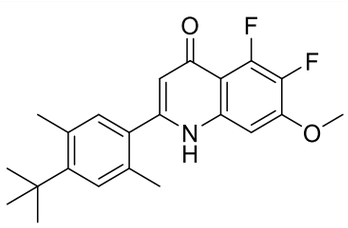
 2-(2-isopropoxi-4,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metoxi-fenil)-6-fluoro- 1*H*-quinolin-4-ona	 6-fluoro-2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]- 1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-etil-3,5-dimetil-fenil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[4-(3,3-difluorociclobutilo)-2-metil-fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2-etil-fenil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-etil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2-metoxi-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

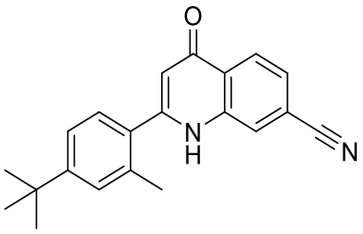
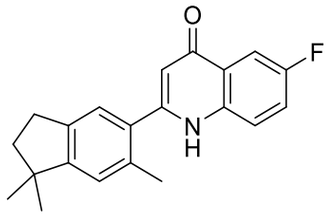
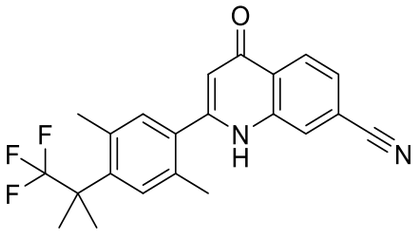
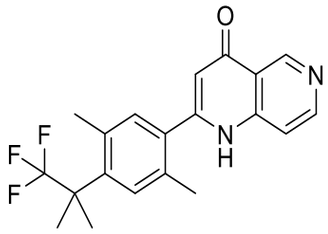
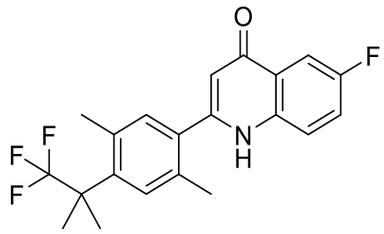
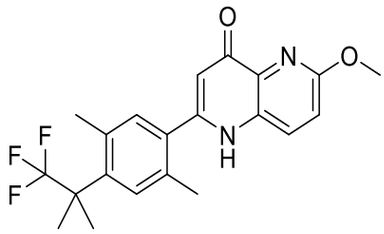
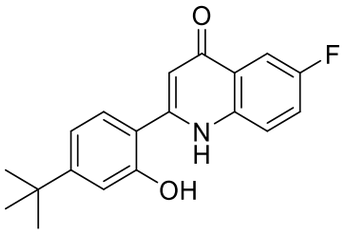
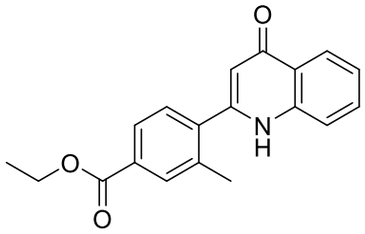
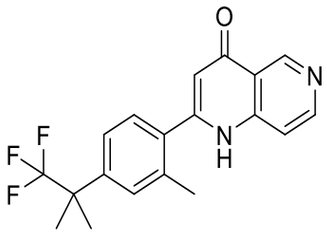
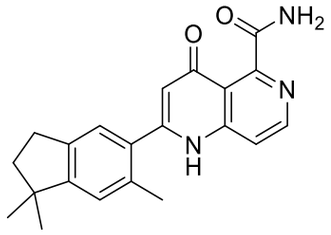
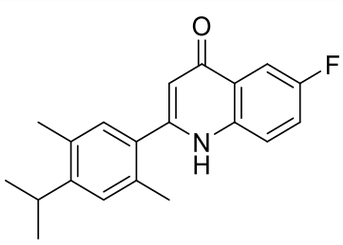
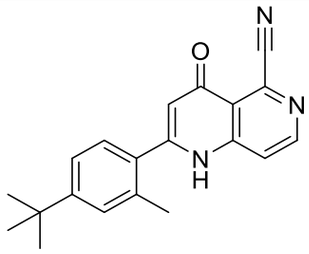
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	 2-[4-(1,1-dimetilpropil)-2-metil-fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	 2-(6-terc-butil-2-metil-3-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-5-óxido-1*H*-1,5-naftiridin-5-io-4-ona	 2-(4-cloro-2-metoxi-6-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	 metil 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-6-carboxilato
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-6-óxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona	 2-(6-terc-butil-2-metil-3-piridil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metoxi-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	 2-(4-terc-butil-2-cloro-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

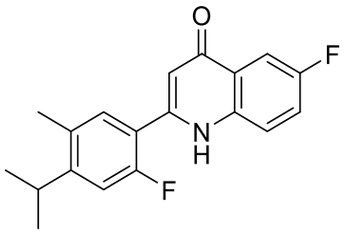
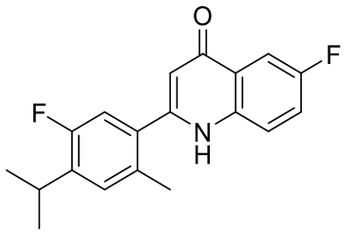
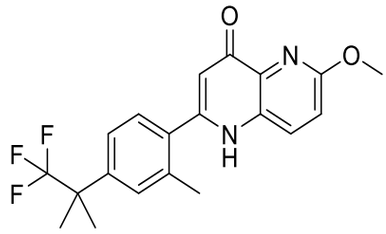
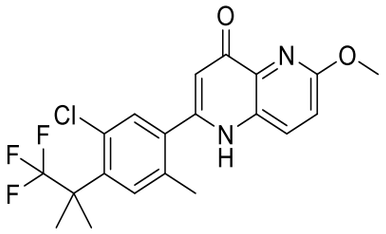
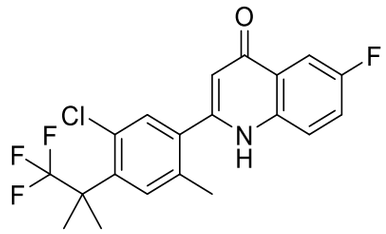
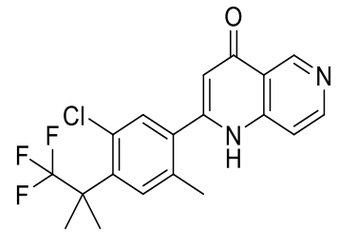
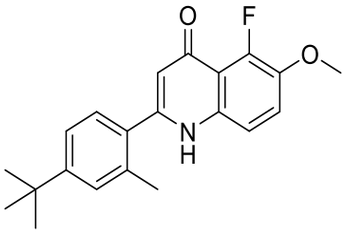
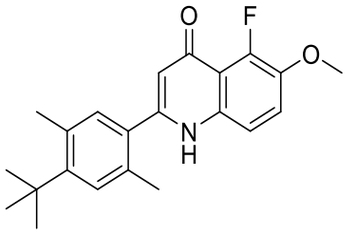
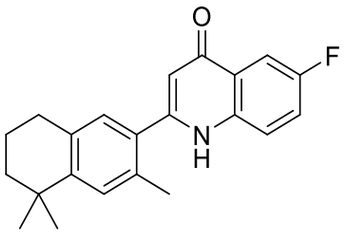
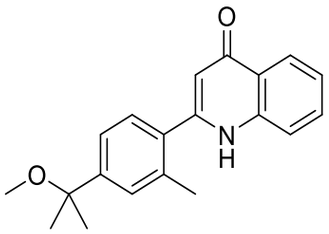
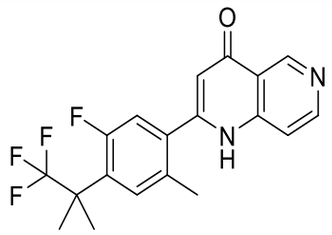
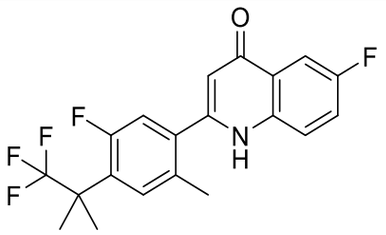
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-1*H*-1,8-naftiridin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-4-oxo-1*H*-quinolina-3-carboxilato de etilo
 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(2-metil-4-trimetilsilil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(2-metil-4-trimetilsilil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 6-fluoro-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 7-fluoro-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 6-fluoro-2-[2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 7-fluoro-2-[2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona

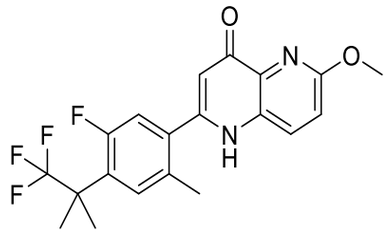
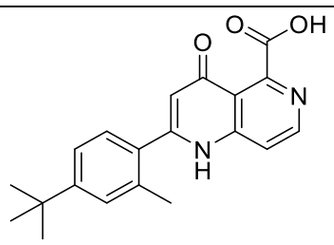
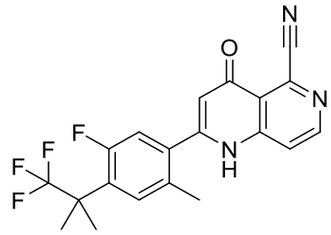
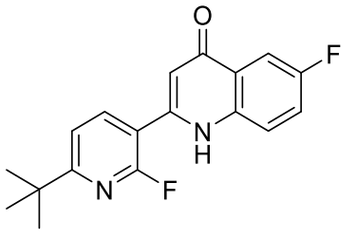
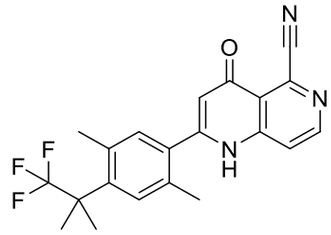
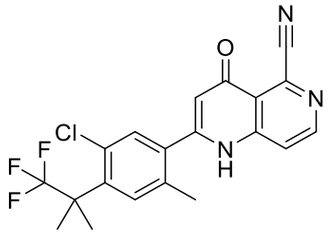
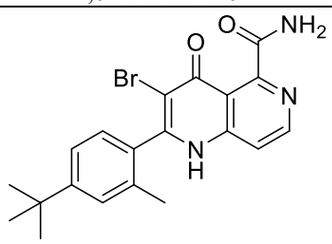
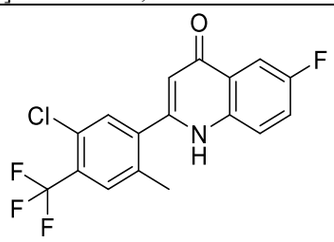
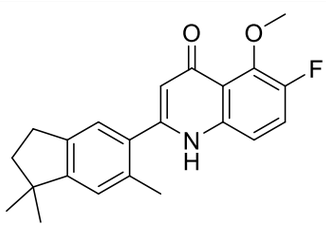
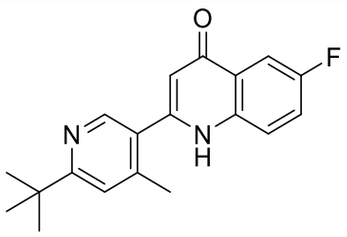
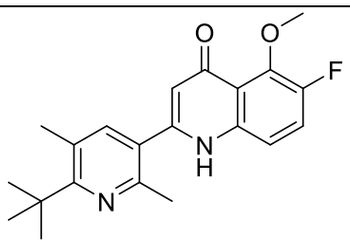
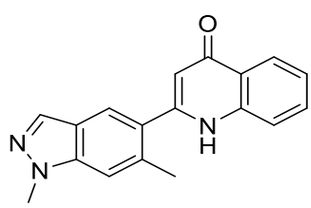
 4-oxo-2-(2,4,5-trimetilfenil)-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	 2-(2,4,5-trimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-5-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-6-metil-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-6-(trifluorometil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	 2-(6-terc-butil-2-metil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butilfenil)-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona

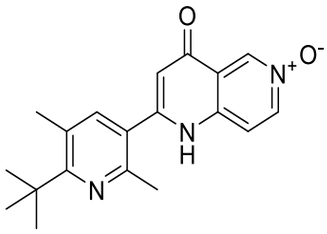
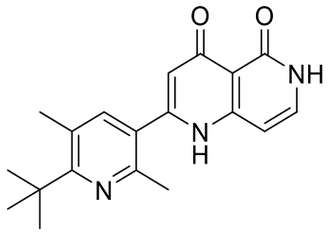
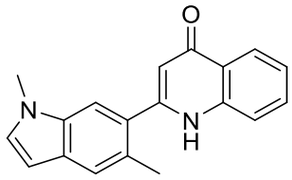
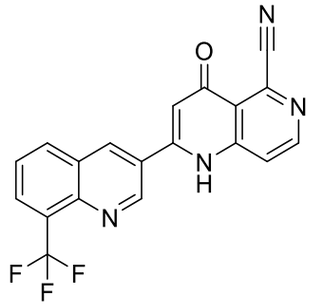
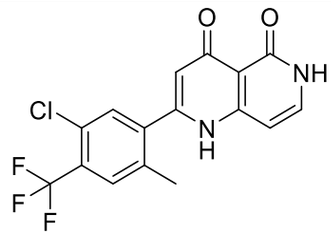
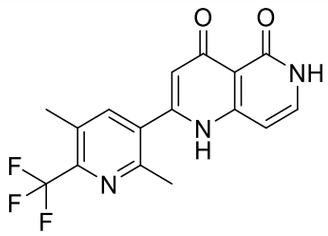
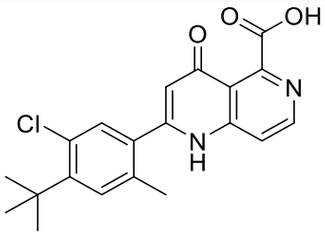
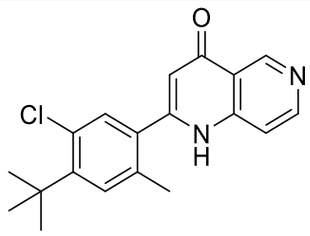
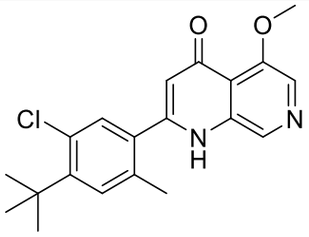
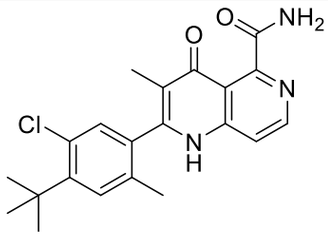
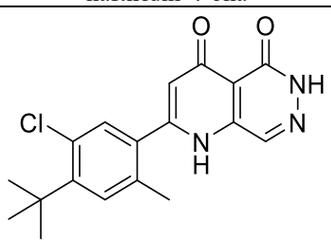
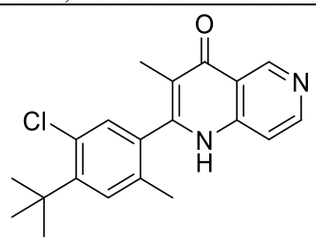
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 1-[3-metil-4-(4-oxo-1*H*-quinolin-2-il)fenil]ciclopropanocarbonitrilo
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona
 6-fluoro-5-metoxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 6-fluoro-2-[2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-cloro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona

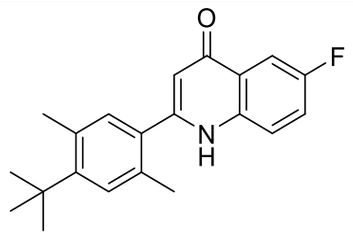
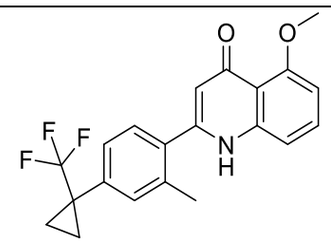
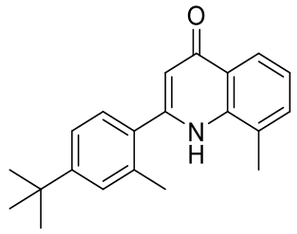
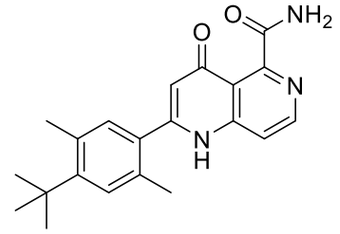
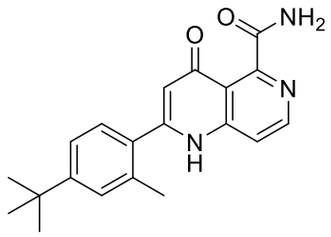
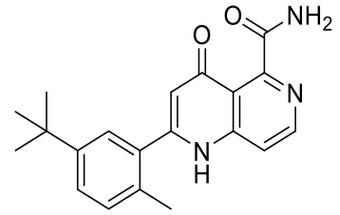
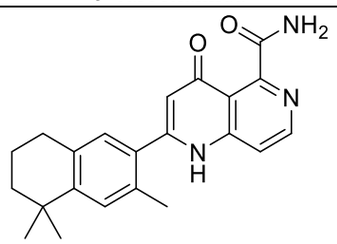
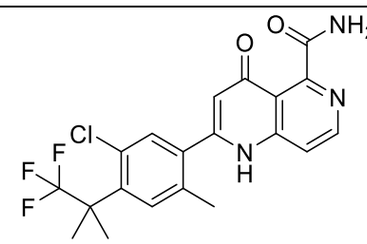
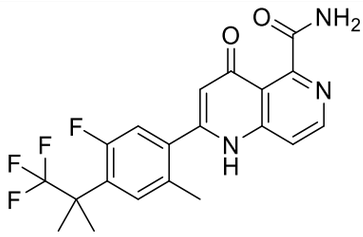
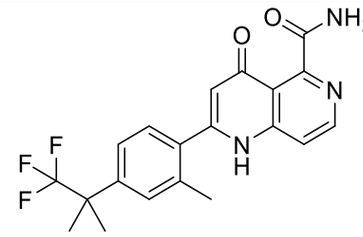
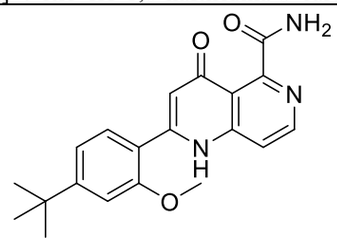
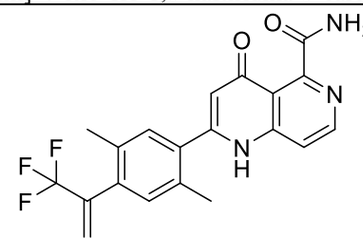
 7-fluoro-5-metoxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-5-fluoro-7-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-fluoro-7-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]fenil]-6-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-6,7-difluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-6,7-difluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-5,6-difluoro-7-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-5,6-difluoro-7-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona

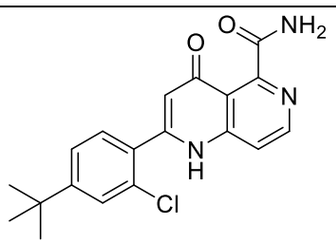
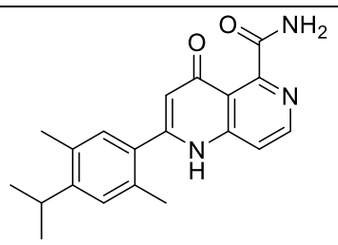
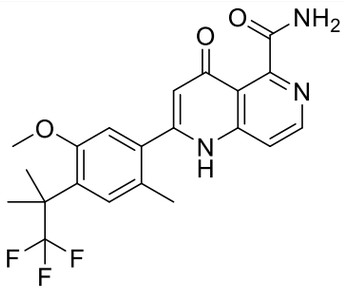
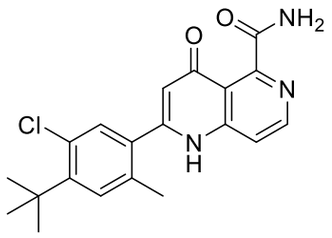
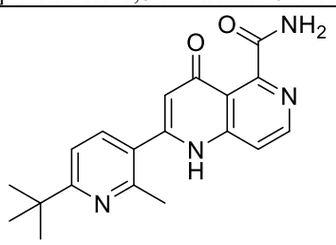
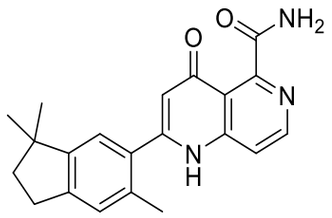
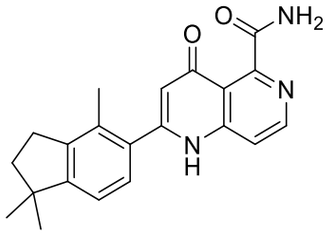
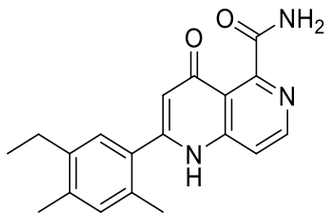
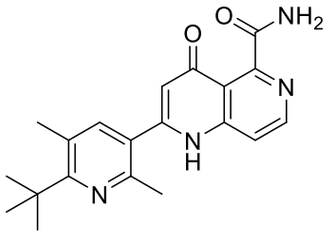
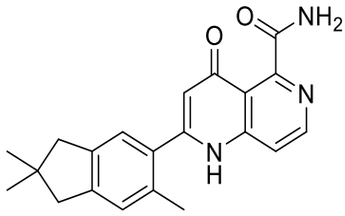
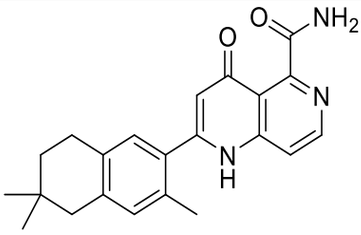
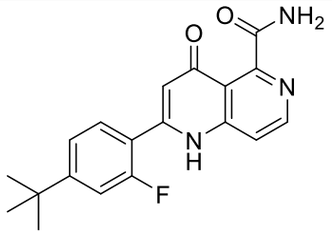
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-7-carbonitrilo	 6-fluoro-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-quinolina-7-carbonitrilo	 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-hidroxi-fenil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 3-metil-4-(4-oxo-1*H*-quinolin-2-il)benzoato de etilo
 2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 4-oxo-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 6-fluoro-2-(4-isopropil-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo

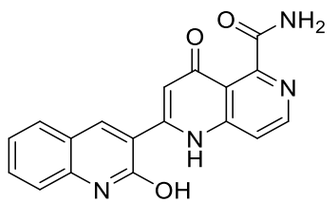
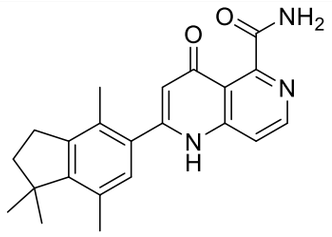
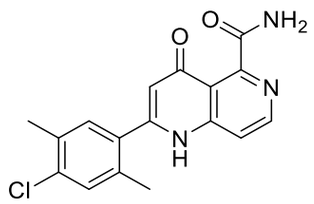
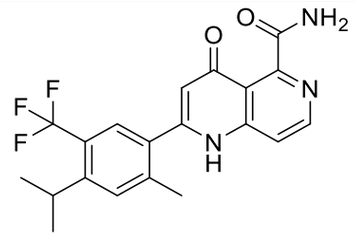
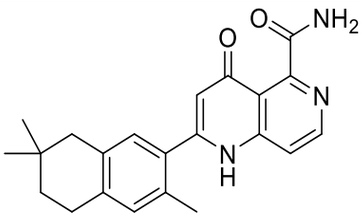
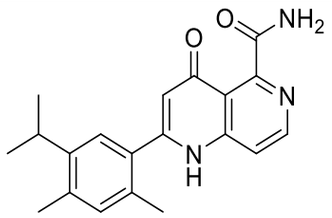
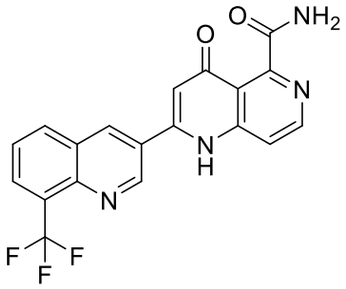
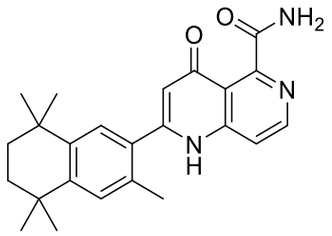
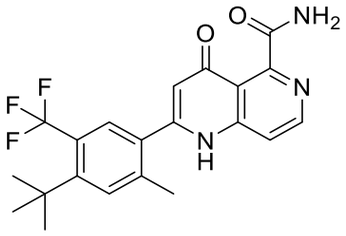
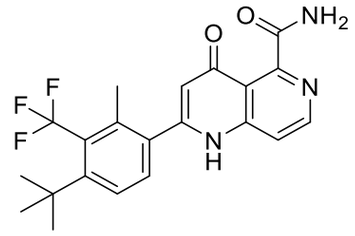
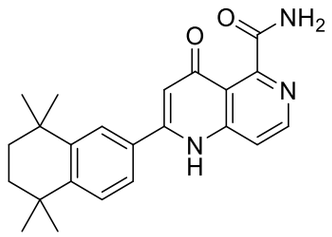
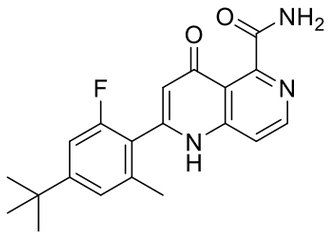
 6-fluoro-2-(2-fluoro-4-isopropil-5-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 6-fluoro-2-(5-fluoro-4-isopropil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona
 6-metoxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona
 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-5-fluoro-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-fluoro-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona
 6-fluoro-2-(1,1,7-trimetiltetralin-6-il)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-2-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 6-fluoro-2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona

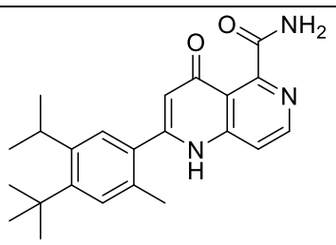
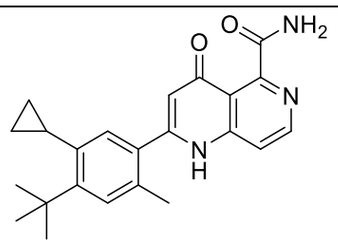
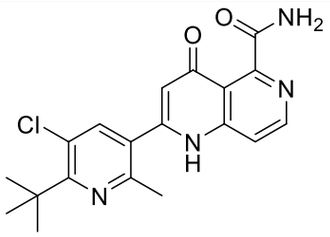
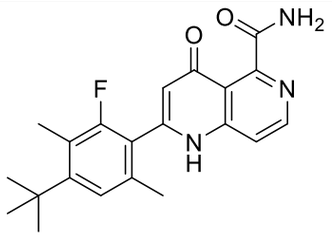
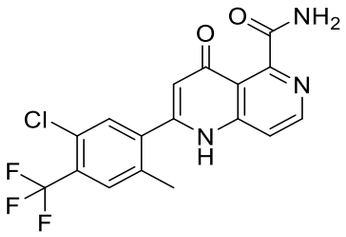
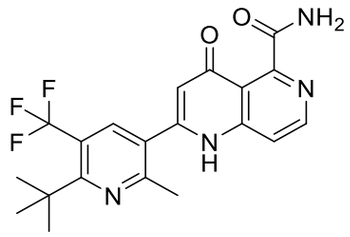
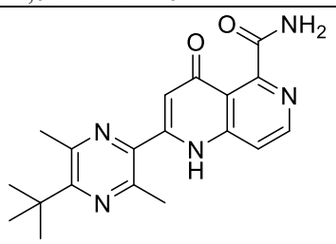
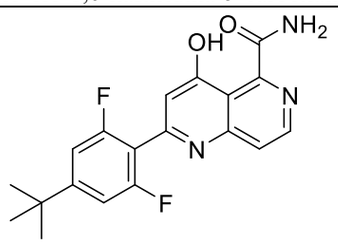
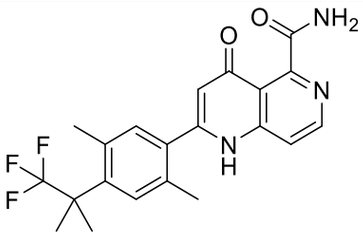
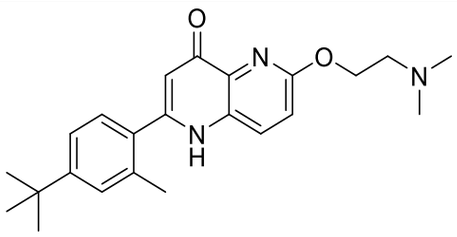
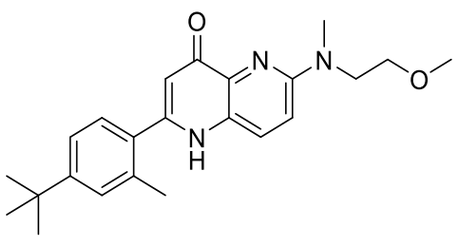
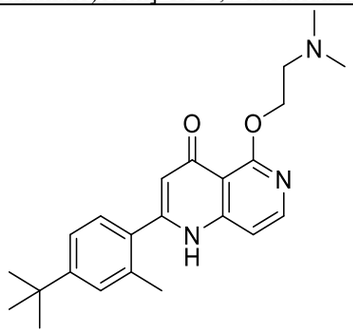
 2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	 Ácido 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxílico
 2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo	 2-(6-terc-butil-2-fluoro-3-piridil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo	 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo
 3-bromo-2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 6-fluoro-5-metoxi-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(6-terc-butil-4-metil-3-piridil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(6-terc-butil-2,5-dimetil-3-piridil)-6-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(1,6-dimetilindazol-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona

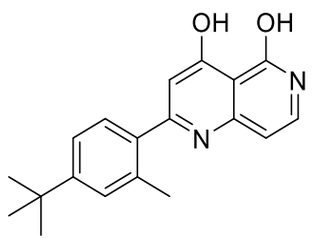
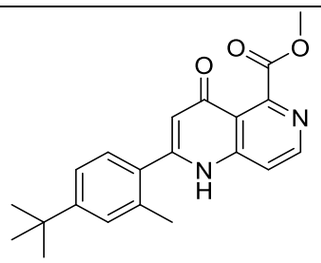
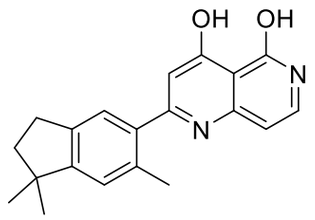
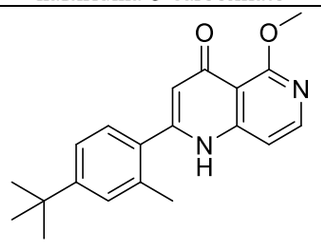
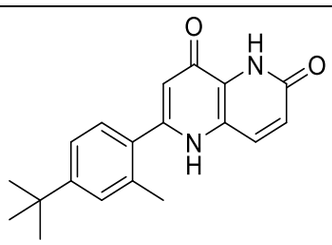
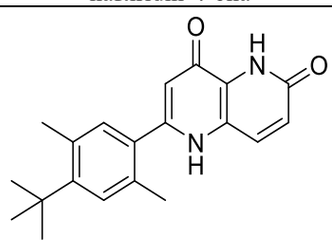
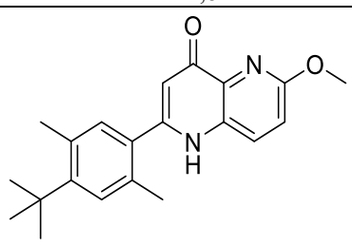
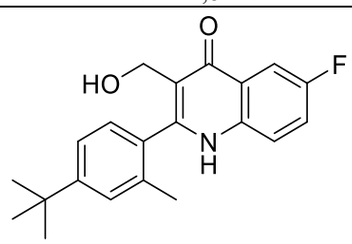
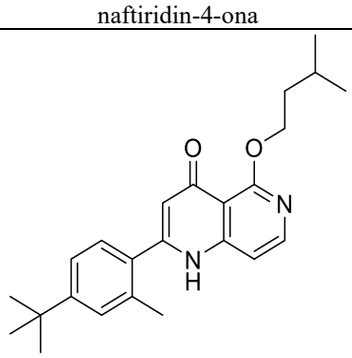
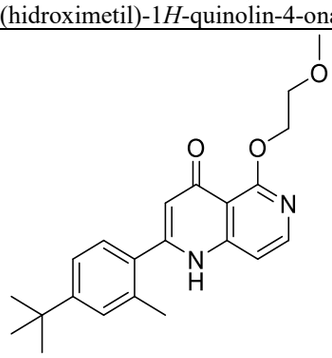
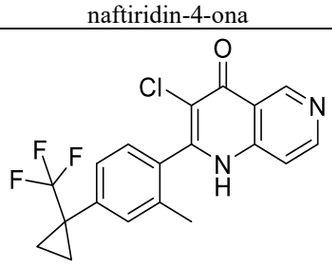
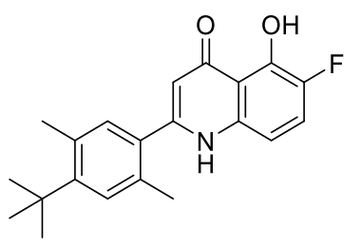
 2-(6-terc-butil-2,5-dimetil-3-piridil)-6-óxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona	 2-(6-terc-butil-2,5-dimetil-3-piridil)-1,6-dihidro-1,6-naftiridina-4,5-diona
 2-(1,5-dimetilindol-6-il)-1*H*-quinolin-4-ona	 4-oxo-2-[8-(trifluorometil)-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo
 2-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidro-1,6-naftiridina-4,5-diona	 2-[2,5-dimetil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-dihidro-1,6-naftiridina-4,5-diona
 Ácido 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxílico	 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona	 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-3-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-1,6-dihidropirido[2,3-d]piridazina-4,5-diona	 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-3-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

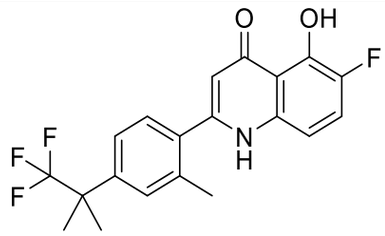
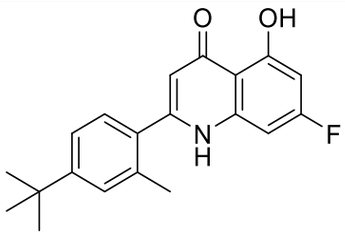
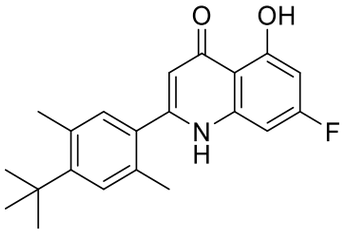
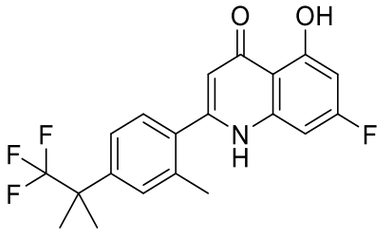
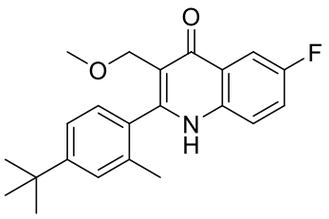
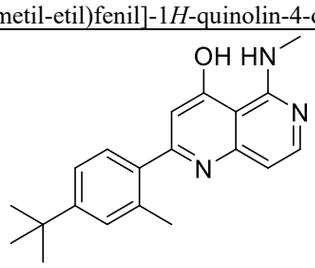
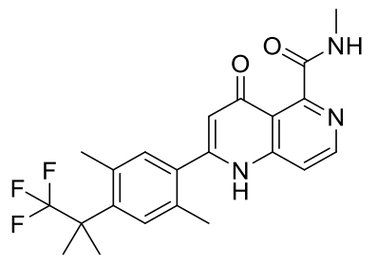
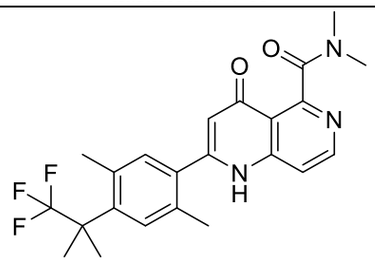
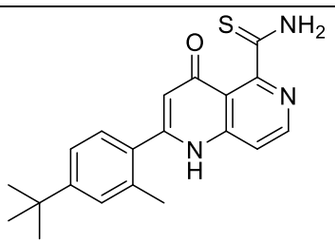
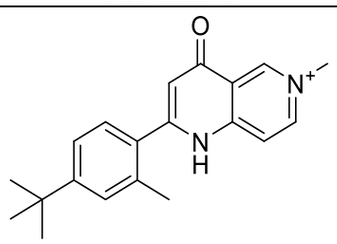
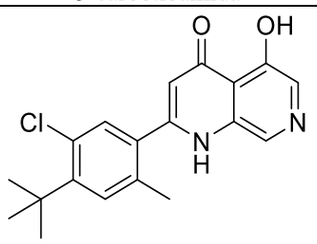
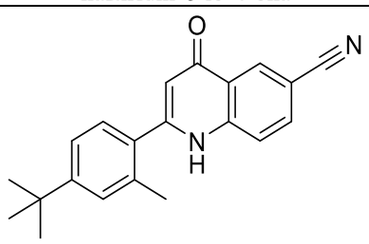
 2-(4-terc-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 5-metoxi-2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-8-metil-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 4-oxo-2-(1,1,7-trimetiltetralin-6-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-*terc*-butil-2-metoxi-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida

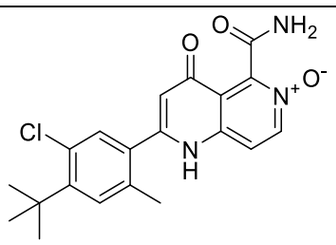
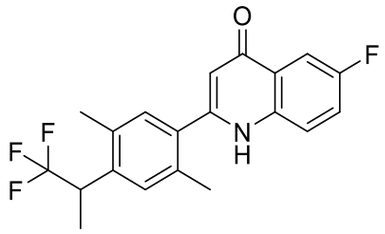
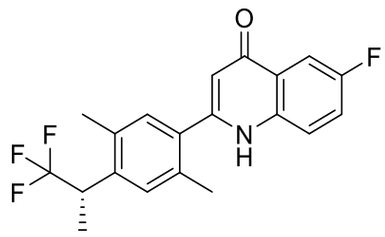
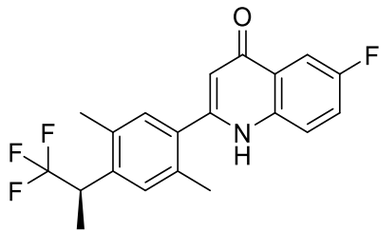
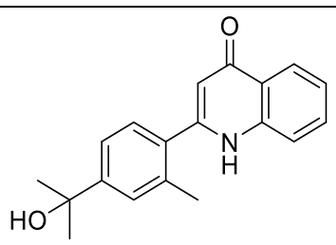
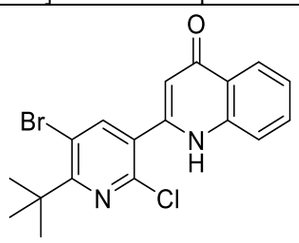
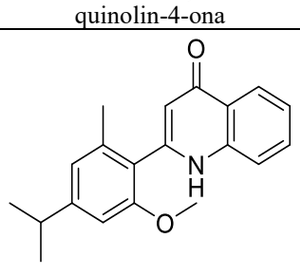
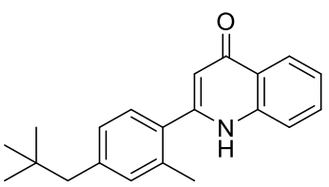
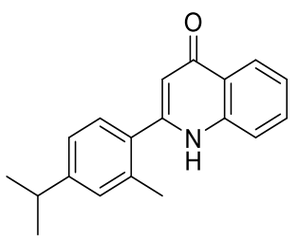
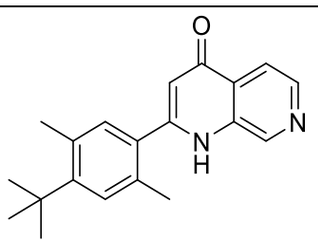
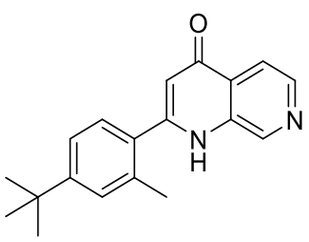
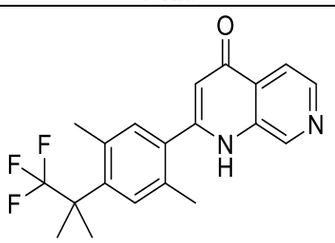
 2-(4-*terc*-butil-2-cloro-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-isopropil-2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(6-*terc*-butil-2-metil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 4-oxo-2-(3,3,6-trimetilindan-5-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 4-oxo-2-(1,1,4-trimetilindan-5-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-etil-2,4-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(6-*terc*-butil-2,5-dimetil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 4-oxo-2-(2,2,6-trimetilindan-5-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 4-oxo-2-(2,2,7-trimetiltetralin-6-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida

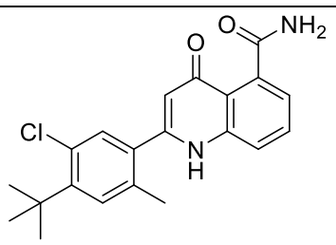
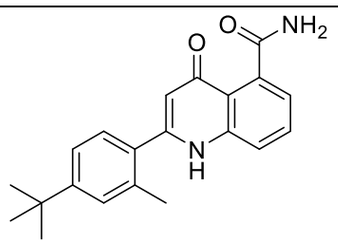
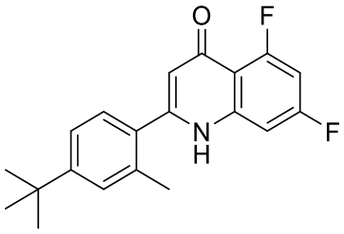
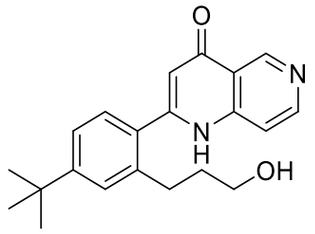
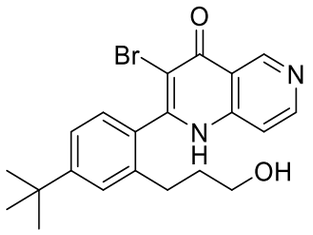
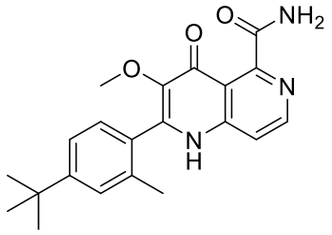
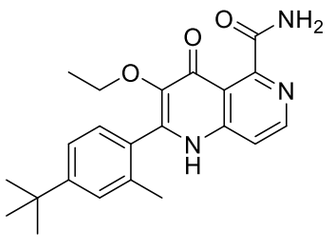
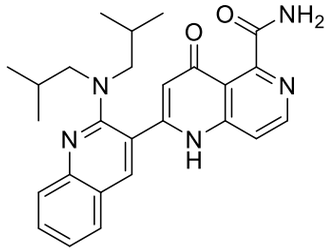
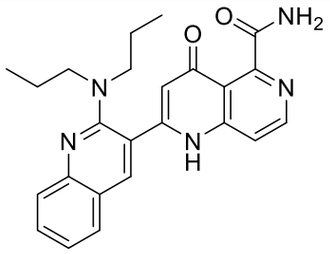
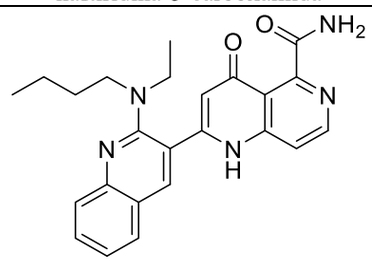
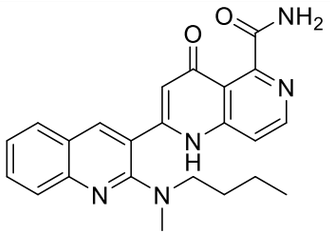
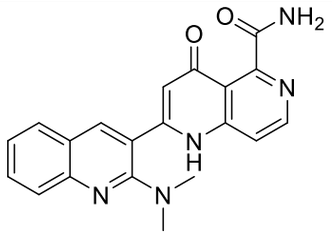
 2-(2-hidroxi-3-quinolil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 4-oxo-2-(1,1,4,7-tetrametilindan-5-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-cloro-2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[4-isopropil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 4-oxo-2-(3,3,7-trimetiltetralin-6-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-isopropil-2,4-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 4-oxo-2-[8-(trifluorometil)-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 4-oxo-2-(1,1,4,4,7-pentametiltetralin-6-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[4-*terc*-butil-2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 4-oxo-2-(1,1,4,4-tetrametiltetralin-6-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-6-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida

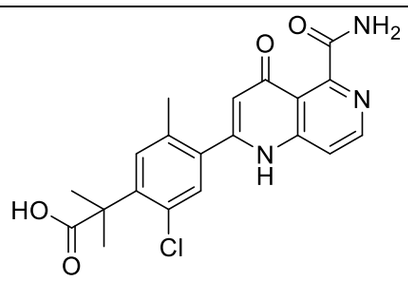
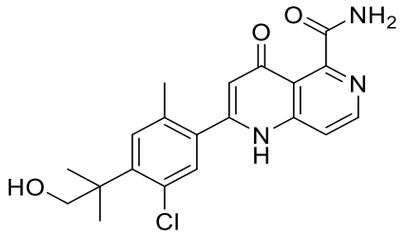
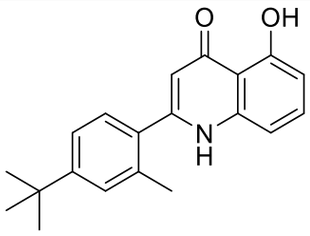
 2-(4-*terc*-butil-5-isopropil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-*terc*-butil-5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-3,6-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[6-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-(*terc*-butil)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxi-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-[2-metoxietil(metil)amino]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,6-naftiridina-4,5-diol	 metilo 2-(4-terc-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxilato
 2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1,6-naftiridina-4,5-diol	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 6-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,5-dihidro-1,5-naftiridina-2,8-diona	 6-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-1,5-dihidro-1,5-naftiridina-2,8-diona
 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-(hidroximetil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-isopentiloxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-(2-metoxietoxi)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 3-cloro-2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona

 6-fluoro-5-hidroxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona	 7-fluoro-5-hidroxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-(metoximetil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-(metilamino)-1,6-naftiridina-4-ol
 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-N-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-N,N-dimetil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbotioamida	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-metil-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-hidroxi-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-6-carbonitrilo

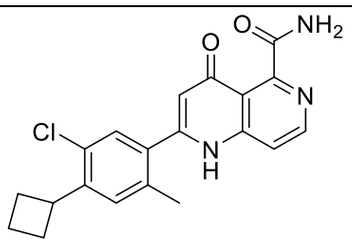
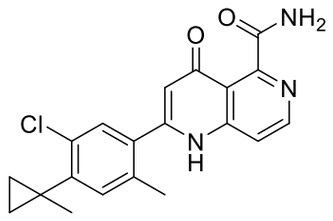
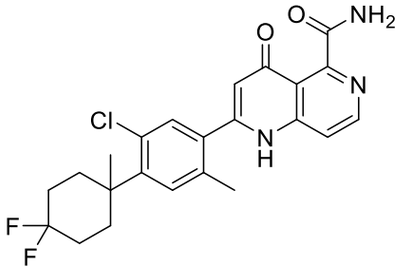
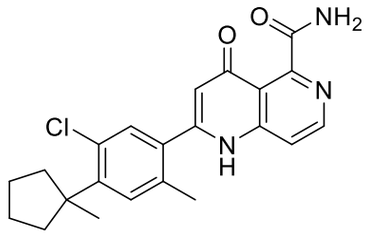
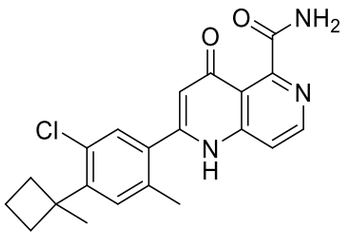
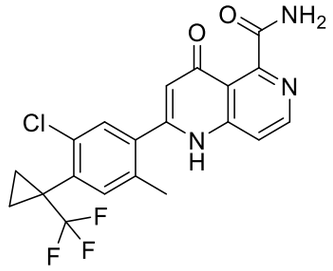
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-6-óxido-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-5-carboxamida	 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1H-quinolin-4-ona
 (S)-2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 (R)-2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(5-bromo-6-*terc*-butil-2-cloro-3-piridil)-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-isopropil-2-metoxi-6-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[4-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(4-isopropil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona	 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona

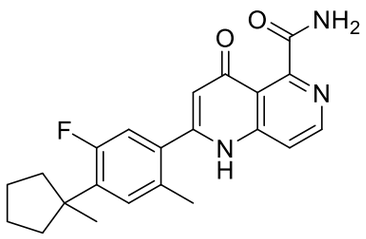
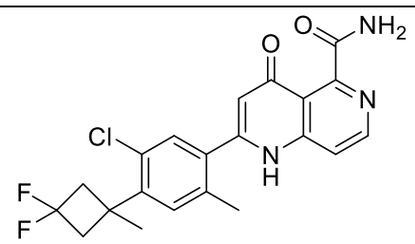
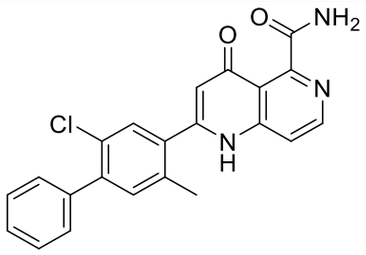
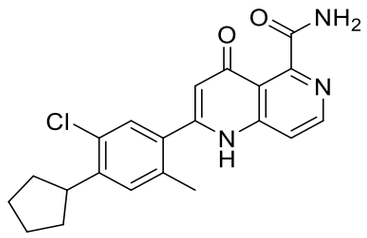
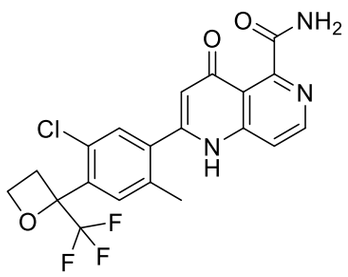
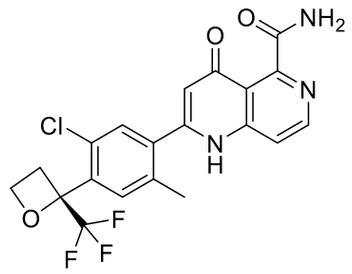
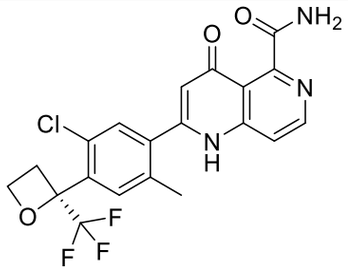
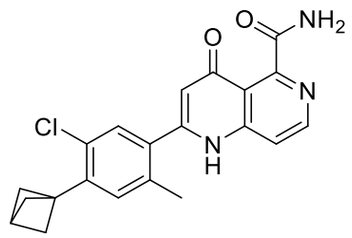
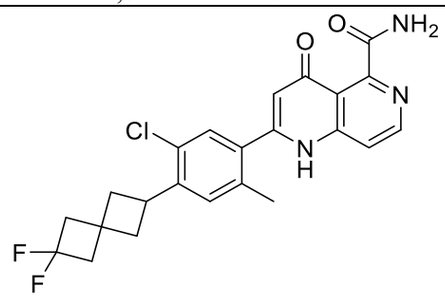
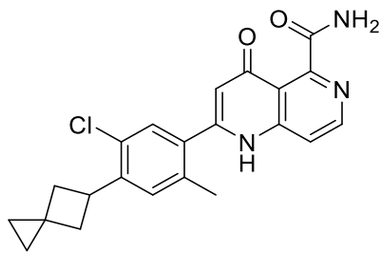
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida
 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5,7-difluoro-1*H*-quinolin-4-ona	 2-[4-*terc*-butil-2-(3-hidroxipropil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(3-hidroxipropil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-3-metoxi-4-oxo-1H-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-3-etoxi-4-oxo-1H-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[2-(diisobutilamino)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[2-(dipropilamino)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[2-[butil(etil)amino]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[2-[butil(metil)amino]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[2-(dimetilamino)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida

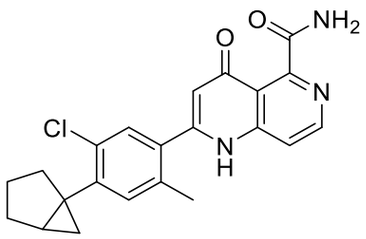
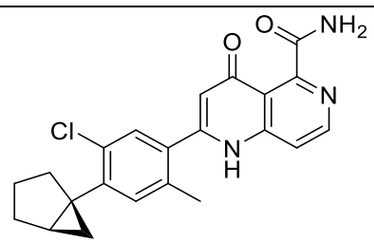
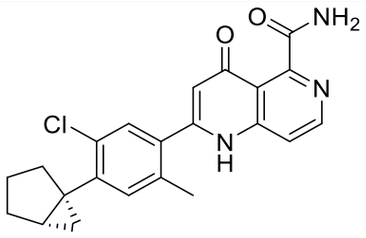
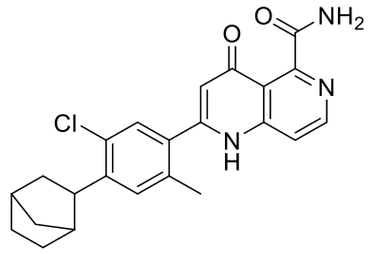
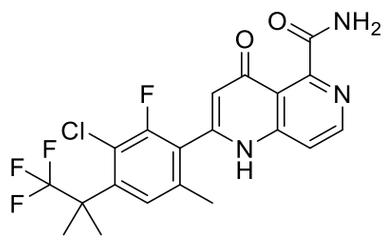
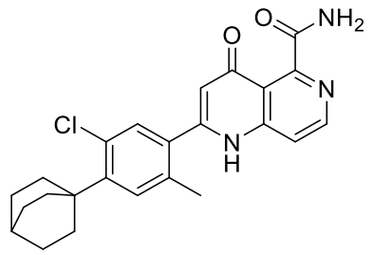
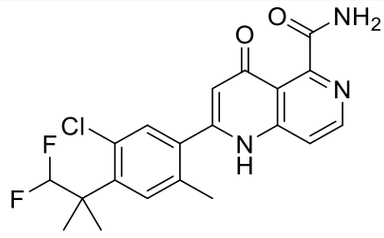
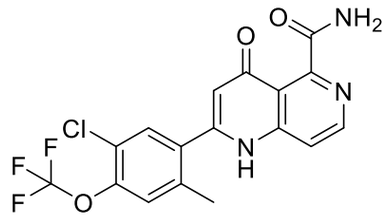
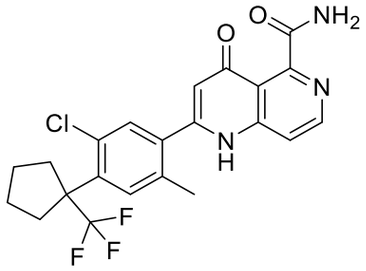
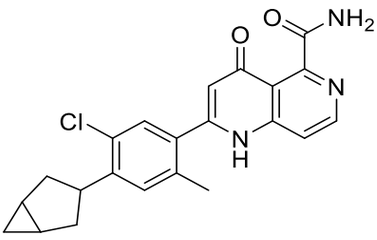
 Ácido 2-(4-(5-carbamoil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-2-il)-2-cloro-5-metilfenil)-2-metilpropanoico	 2-(5-cloro-4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-(terc-butil)-2-metilfenil)-5-hidroxiquinolin-4(1H)-ona	

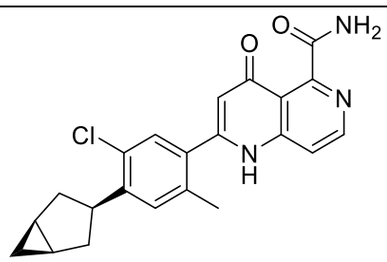
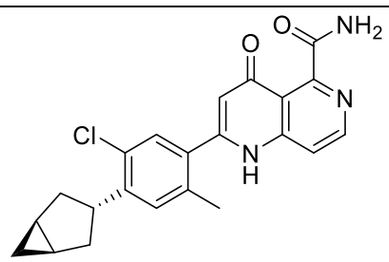
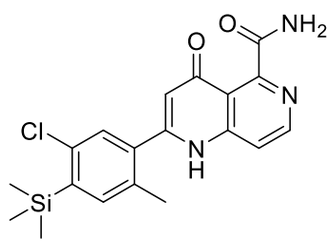
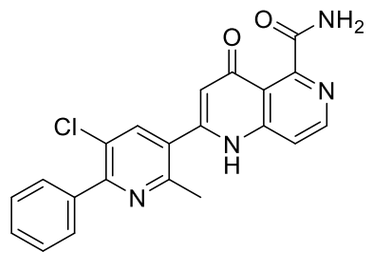
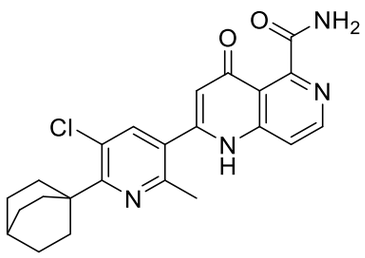
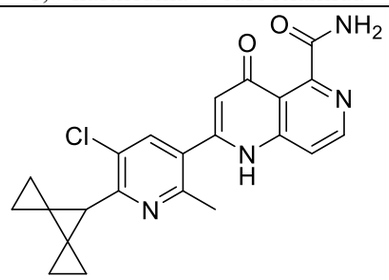
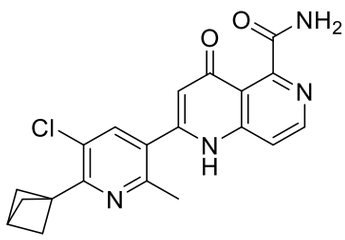
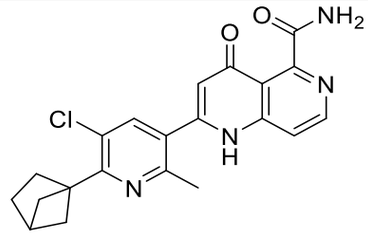
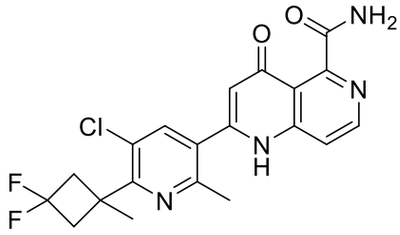
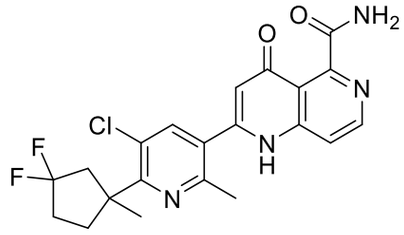
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras modalidades, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de la Tabla B, es decir, el compuesto en forma no salina.

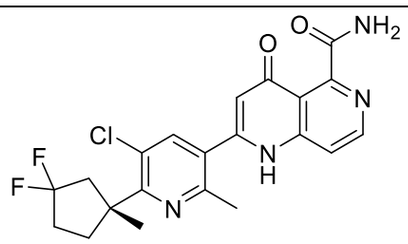
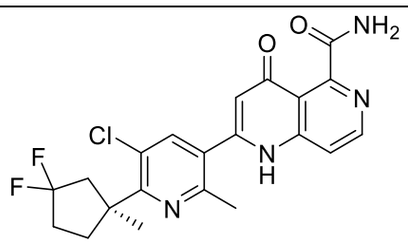
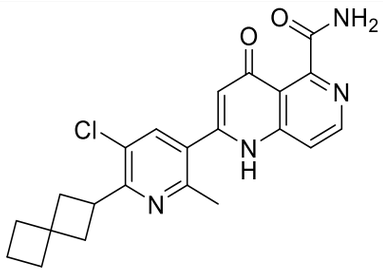
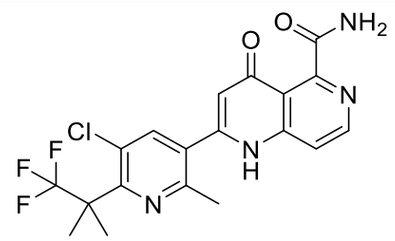
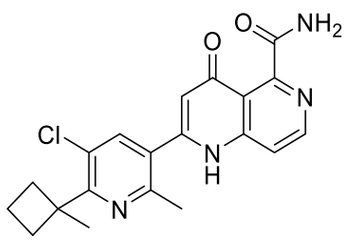
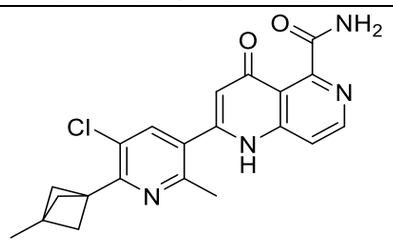
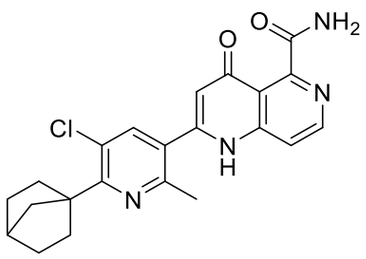
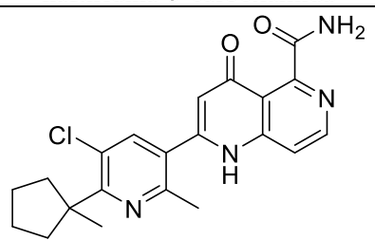
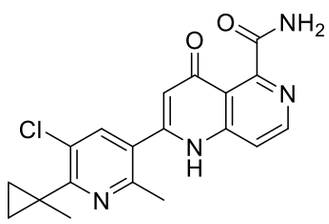
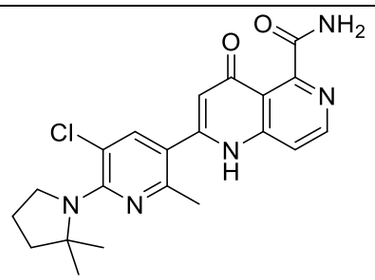
Tabla B. Estructuras y nombres compuestos.

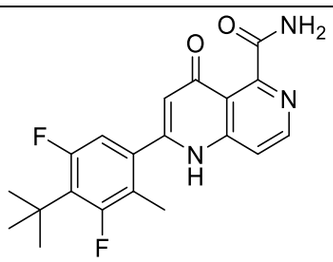
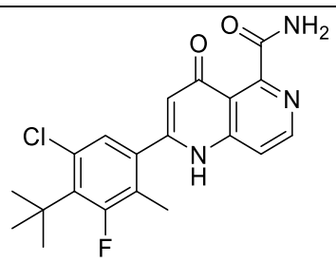
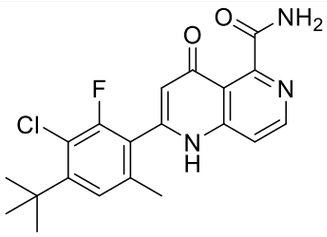
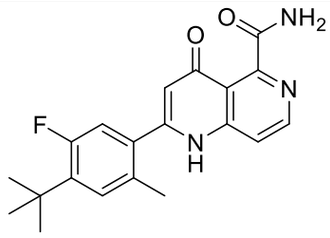
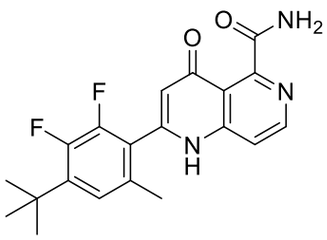
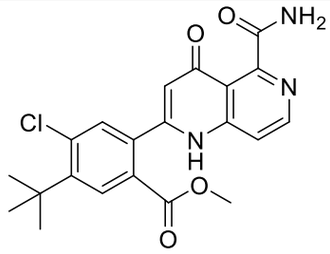
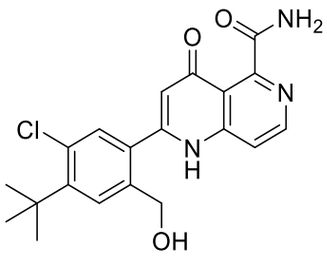
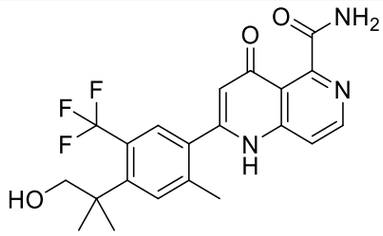
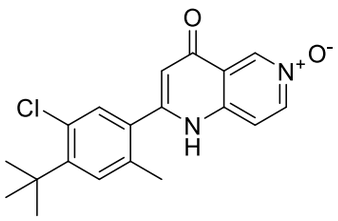
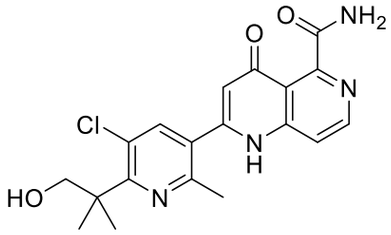
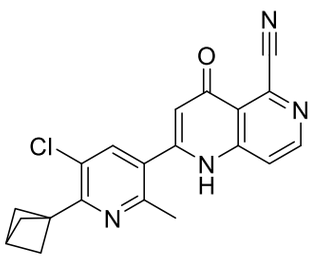
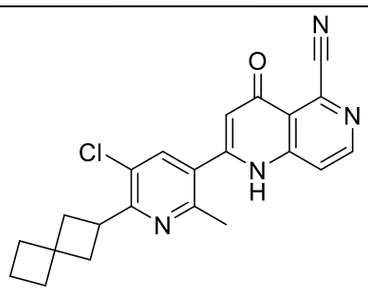
 2-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-cloro-4-(4,4-difluoro-1-metil-ciclohexil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopentil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida

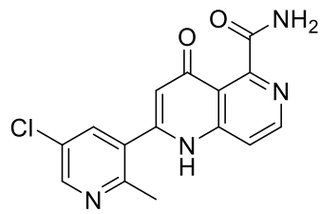
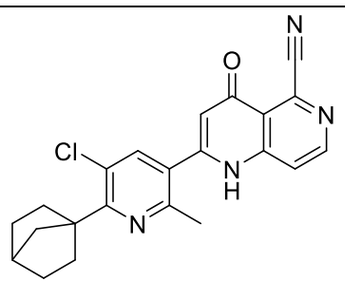
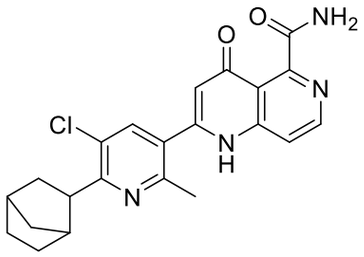
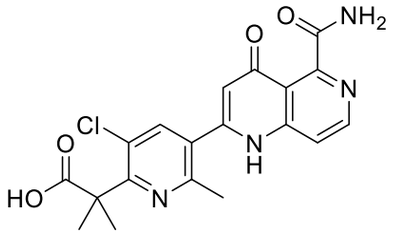
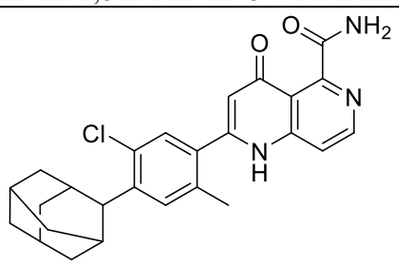
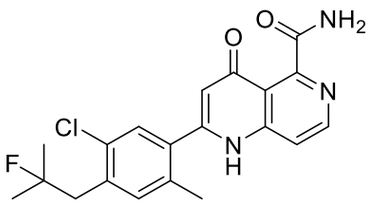
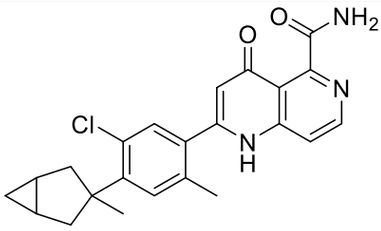
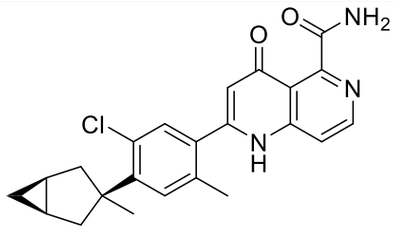
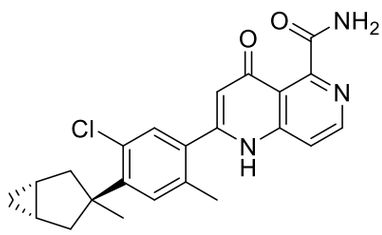
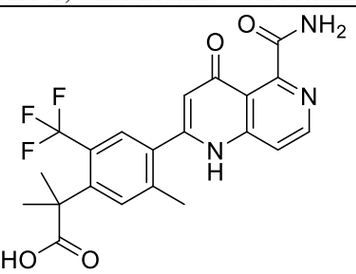
 2-[5-fluoro-2-metil-4-(1-metilciclopentil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(5-cloro-2-metil-4-fenil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-cloro-4-ciclopentil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-cloro-2-metil-4-[2-(trifluorometil)oxetán-2-il]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 (R)-2-(5-cloro-2-metil-4-(2-(trifluorometil)oxetán-2-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 (S)-2-(5-cloro-2-metil-4-(2-(trifluorometil)oxetán-2-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[4-(1-biciclo[1.1.1]pentanilo)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-cloro-4-(2,2-difluoroespiro[3.3]heptan-6-il)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-cloro-2-metil-4-espiro[2.3]hexan-5-il-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida

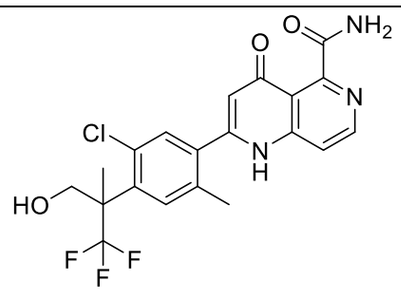
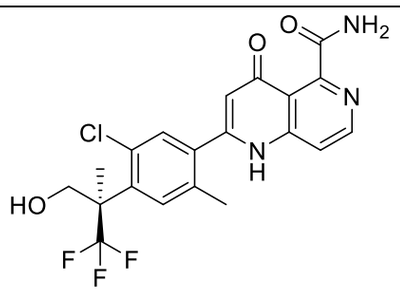
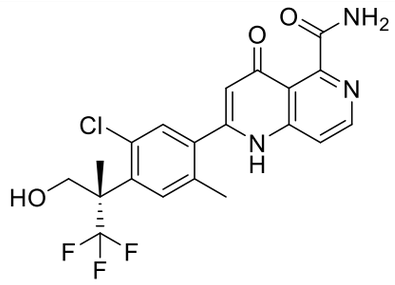
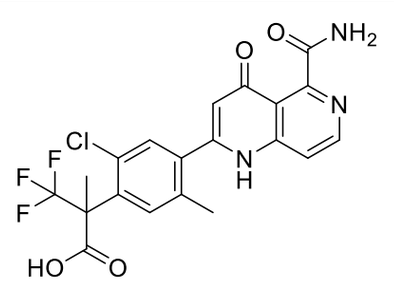
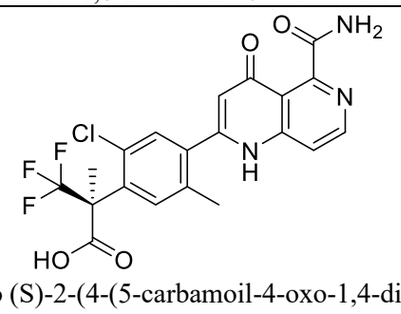
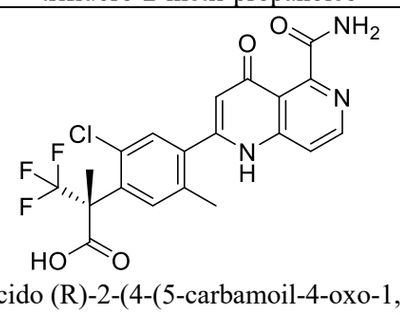
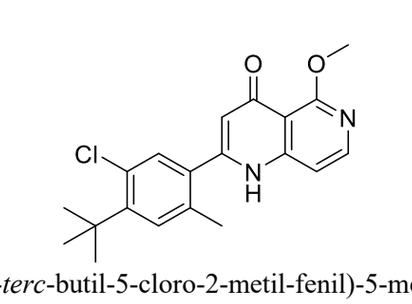
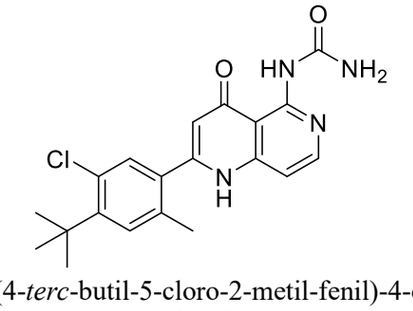
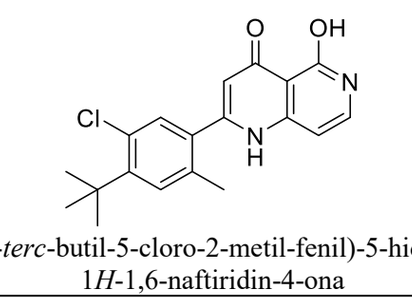
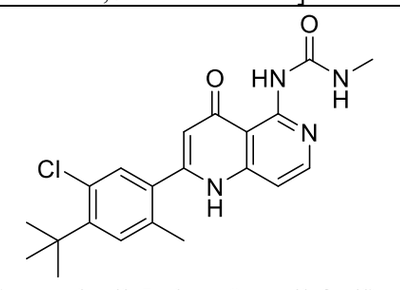
 2-[4-(1-biciclo[3.1.0]hexanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-((1R,5R)-biciclo[3.1.0]hexan-1-il)-5-cloro-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-((1S,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-1-il)-5-cloro-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-cloro-2-metil-4-norbornan-2-il-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[3-cloro-2-fluoro-6-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[4-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopentil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[4-(3-biciclo[3.1.0]hexanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida

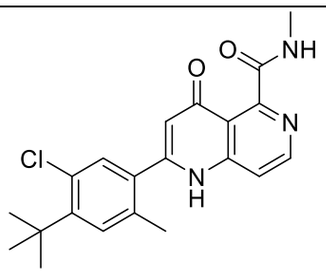
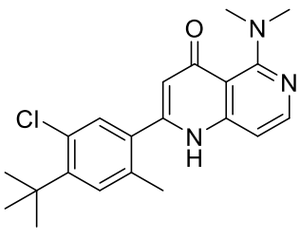
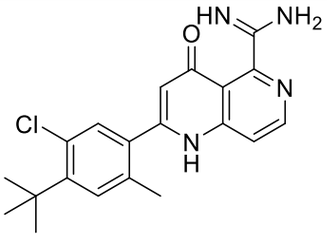
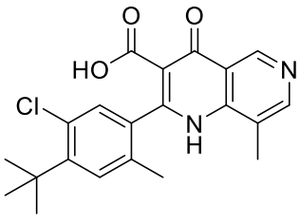
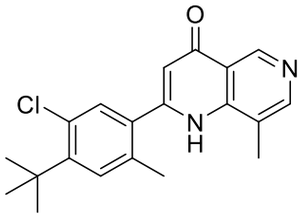
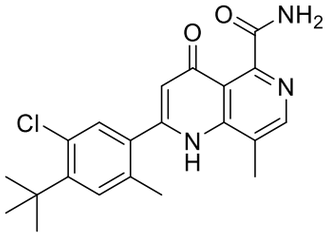
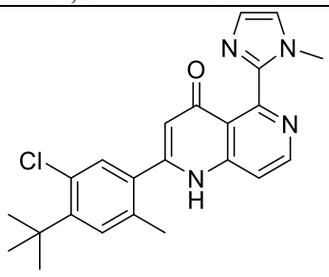
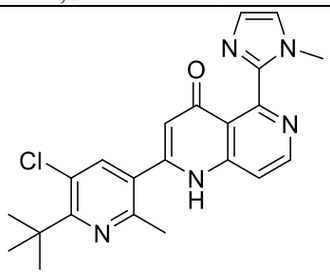
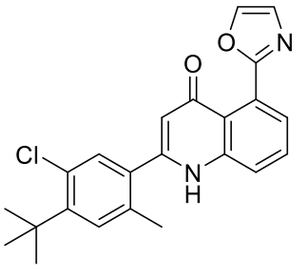
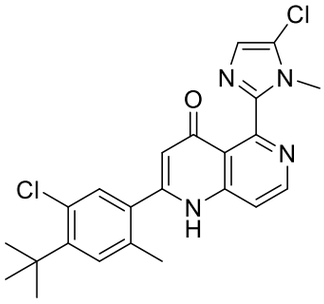
 2-(4-((1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexano-3-il)-5-cloro-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-((1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexano-3-il)-5-cloro-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(5-cloro-2-metil-4-trimetilsilil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-cloro-2-metil-6-fenil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[6-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-5-cloro-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-cloro-6-dispiro[2.0.2^4.1^3]heptan-7-il-2-metil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[6-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-5-cloro-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[6-(1-biciclo[2.1.1]hexanil)-5-cloro-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida

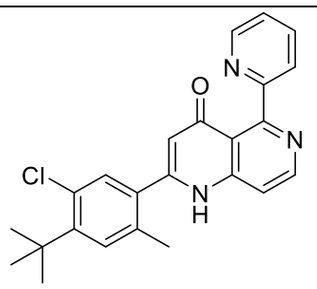
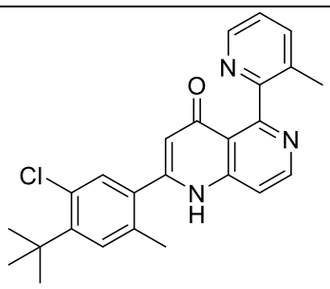
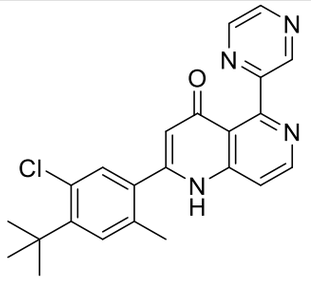
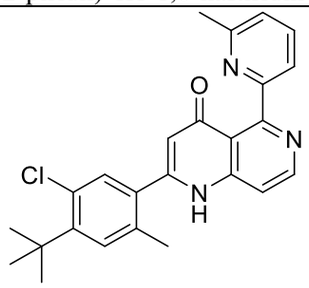
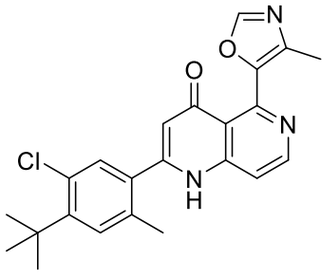
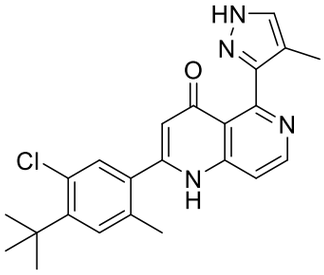
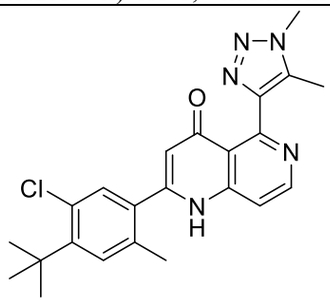
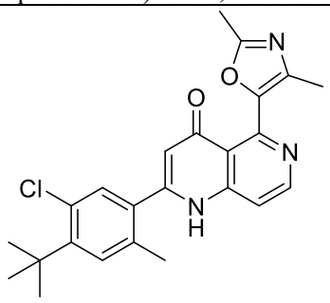
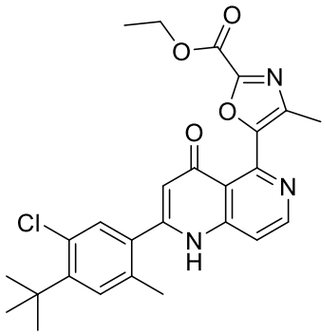
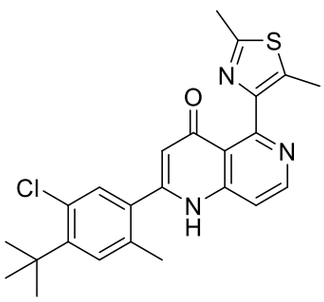
 (R)-2-(5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 (S)-2-(5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(5-cloro-2-metil-6-espiro[3.3]heptan-2-il-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclobutil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-metil-6-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(5-cloro-2-metil-6-norbornan-1-il-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclopentil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclopropil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida

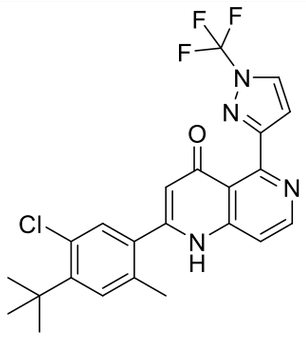
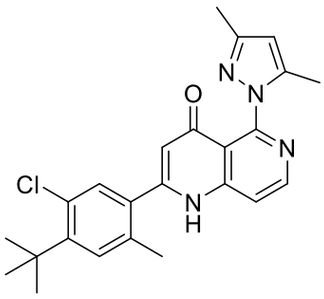
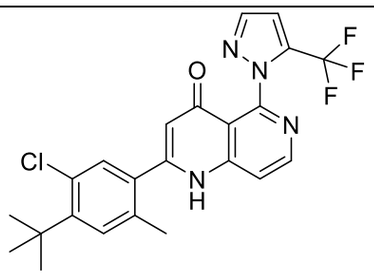
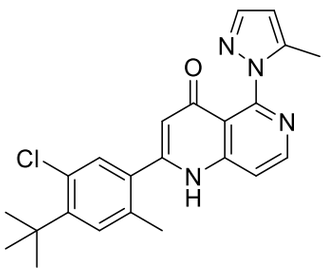
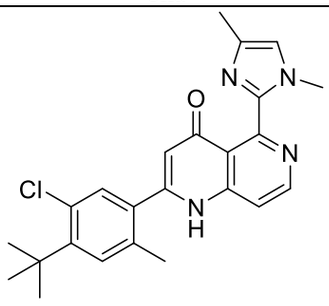
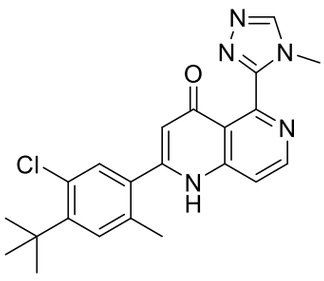
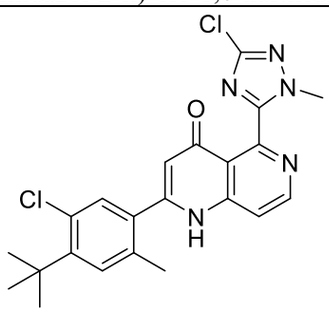
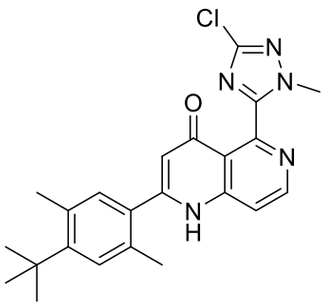
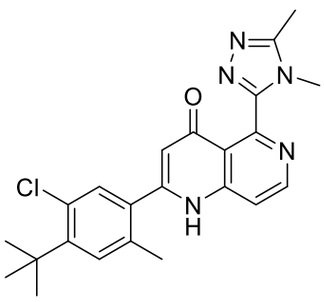
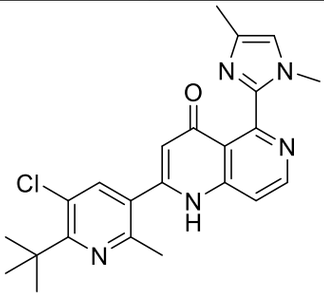
 2-(4-*terc*-butil-3,5-difluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-3-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-6-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-*terc*-butil-5-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-*terc*-butil-2,3-difluoro-6-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 metil 5-*terc*-butil-2-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-2-il)-4-cloro-benzoato
 2-[4-*terc*-butil-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-6-óxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona	 2-[5-cloro-6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[6-(1-biciclo[1.1.1]pentanilo)-5-cloro-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo	 2-(5-cloro-2-metil-6-espiro[3.3]heptan-2-il-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo

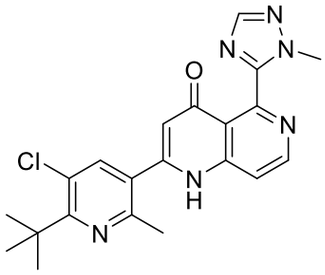
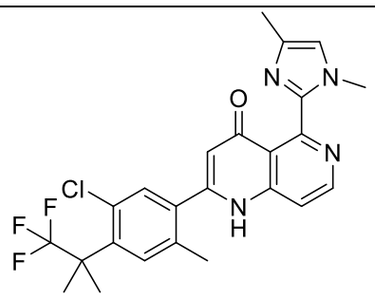
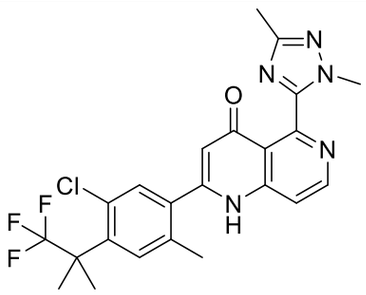
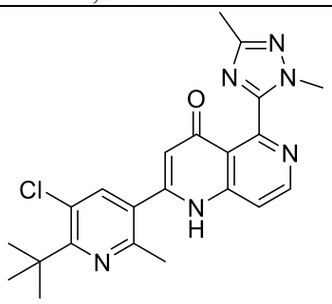
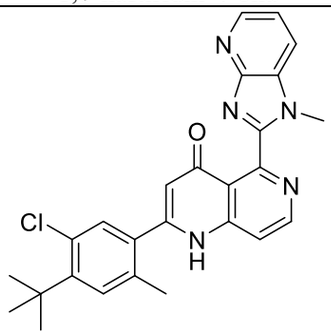
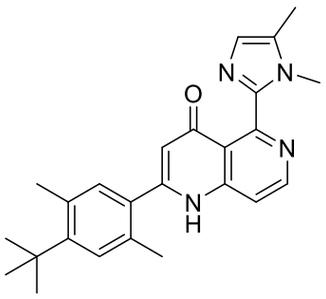
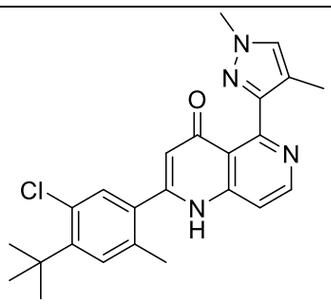
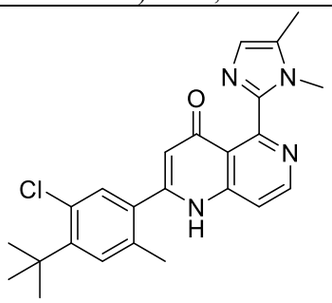
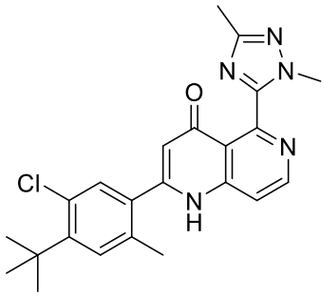
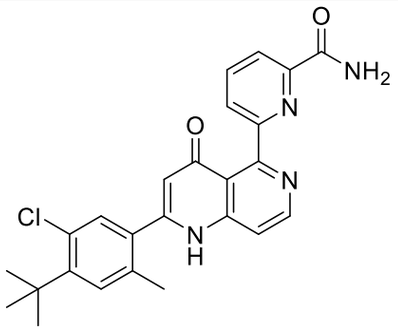
 2-(5-cloro-2-metil-3-piridilo)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-cloro-2-metil-6-norbornan-1-il-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo
 2-(5-cloro-2-metil-6-norbornan-2-il-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 Ácido 2-[5-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-2-il)-3-cloro-6-metil-2-piridílico]-2-metil-propanoico
 2-[4-(2-adamantil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-[5-cloro-4-(2-fluoro-2-metil-propil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-cloro-2-metil-4-((1R,3r,5S)-3-metilbiciclo[3.1.0]hexan-3-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(5-cloro-2-metil-4-((1R,3s,5S)-3-metilbiciclo[3.1.0]hexano-3-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 Ácido 2-[4-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanoico

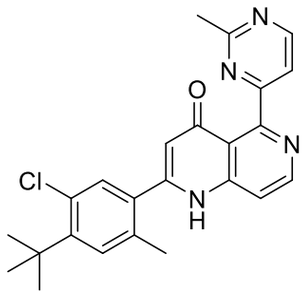
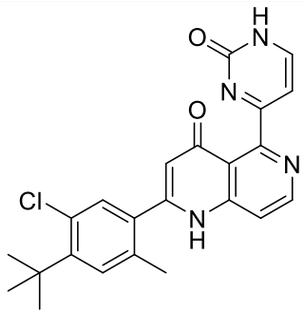
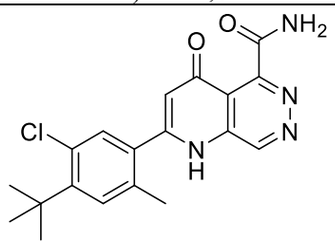
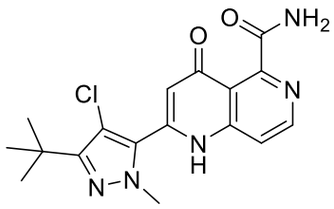
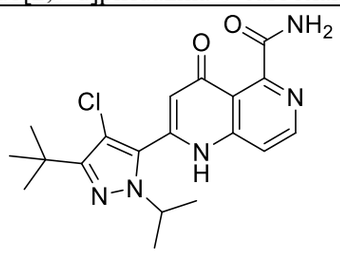
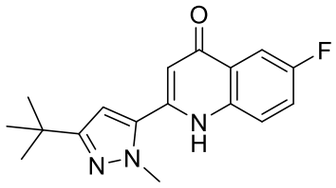
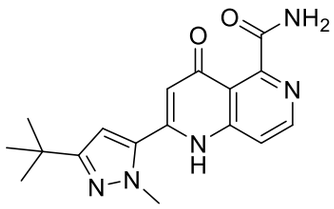
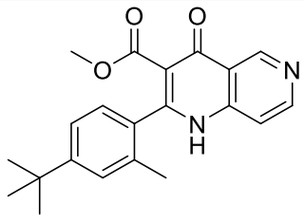
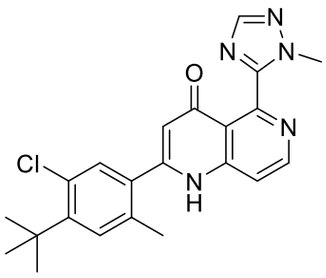
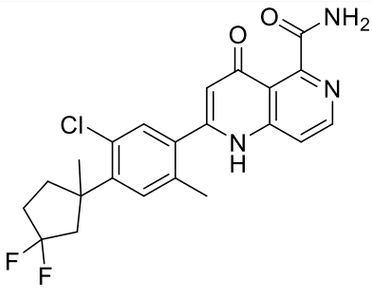
 2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 (R)-2-(5-cloro-2-metil-4-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 (S)-2-(5-cloro-2-metil-4-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 Ácido 2-[4-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-2-il)-2-cloro-5-metil-fenil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanoico
 Ácido (S)-2-(4-(5-carbamoil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-2-il)-2-cloro-5-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico	 Ácido (R)-2-(4-(5-carbamoil-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-2-il)-2-cloro-5-metilfenil)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropanoico
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 [2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-il]urea
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 1-[2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-il]-3-metil-urea

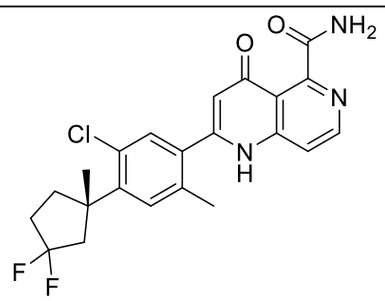
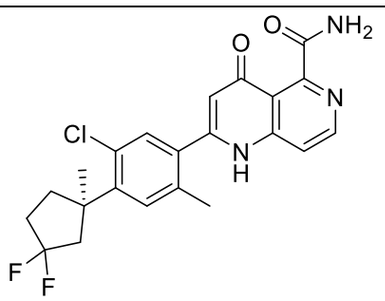
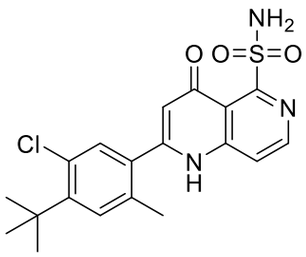
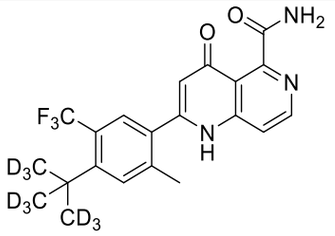
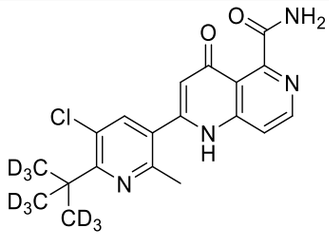
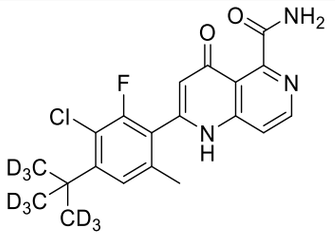
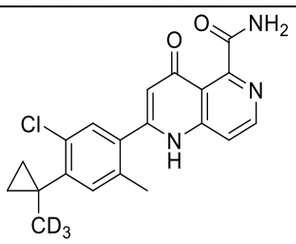
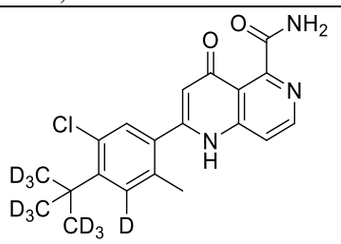
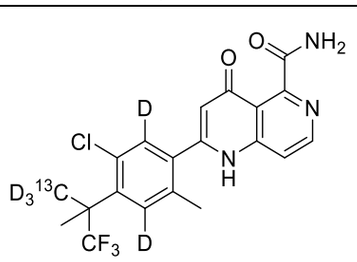
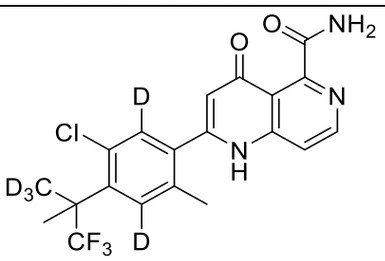
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-*N*-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(dimetilamino)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamidina	 Ácido 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-3-carboxílico
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxo-1H-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1-metilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-5-(1-metilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-oxazol-2-il-1*H*-quinolin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(5-cloro-1-metil-imidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

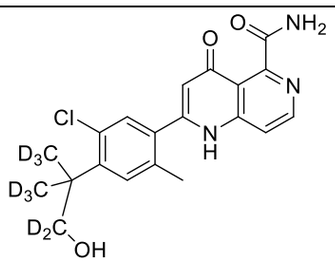
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(3-metil-2-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-pirazin-2-il-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(6-metil-2-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(4-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1,5-dimetiltriazol-4-il) -1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 5-[2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-il]-4-metil-oxazol-2-carboxilato de etilo	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2,5-dimetiltiazol-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-[1-(trifluorometil)pirazol-3-il]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-[5-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(5-metilpirazol-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(5-cloro-2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-(5-cloro-2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona

 2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-5-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1-metilimidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-(1,5-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1,4-dimetilpirazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1,5-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 6-[2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-il]piridina-2-carboxamida

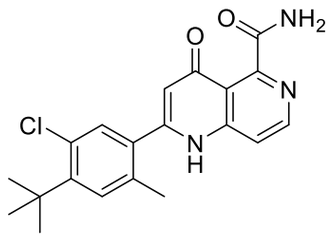
 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2-oxo-1*H*-pirimidin-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona
 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-pirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida	 2-(5-*terc*-butil-4-cloro-2-metil-pirazol-3-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(5-*terc*-butil-4-cloro-2-isopropil-pirazol-3-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-*terc*-butil-2-metil-pirazol-3-il)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona
 2-(5-*terc*-butil-2-metil-pirazol-3-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 metilo 2-(4-(terc-butil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxilato
 2-(4-(terc-butil)-5-cloro-2-metilfenil)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,6-naftiridina-4(1H)-ona	 2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida

 (S)-2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 (R)-2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(4-(terc-butil)-5-cloro-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-sulfonamida	 2-(2-metil-4-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-*d_6*)-5-(trifluorometil)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(5-cloro-2-metil-6-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-*d_6*)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(3-cloro-2-fluoro-6-metil-4-(2-(metil-*d_3*)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-*d_6*)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(5-cloro-2-metil-4-(1-(metil-*d_3*)ciclopropil)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-cloro-2-metil-4-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d_6)fenil-3-d)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida
 2-(5-cloro-2-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-3-^{13}C-3,3,3-d_3)fenil-3,6-d_2)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida	 2-(5-cloro-2-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-3,3,3-d3)fenil-3,6-d2)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida



2-(5-cloro-4-(1-hidroxi-2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,3,3,3-d5)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida

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

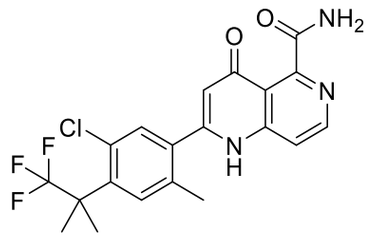


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

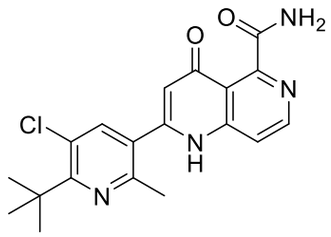


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

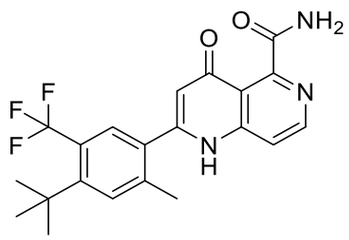


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

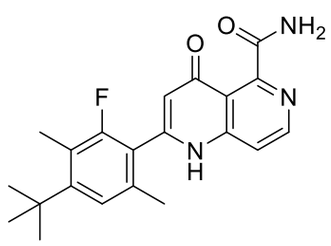


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-[4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula



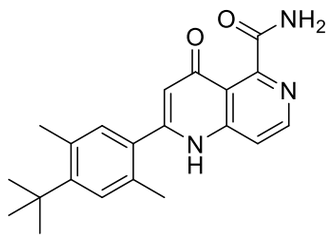
,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-3,6-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 fórmula

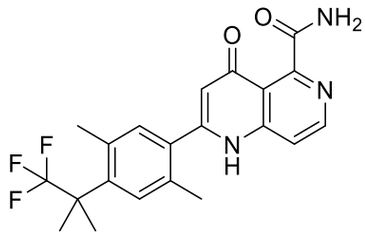


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

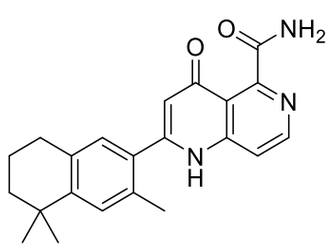


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

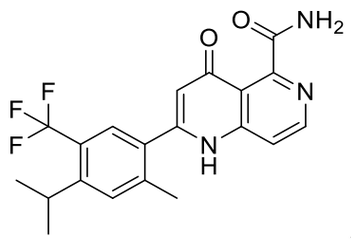


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 4-oxo-2-(1,1,7-trimetiltetralin-6-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

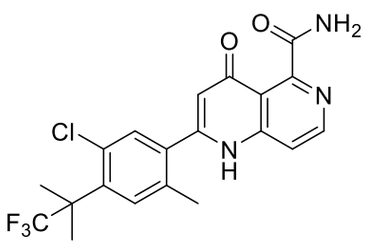


,

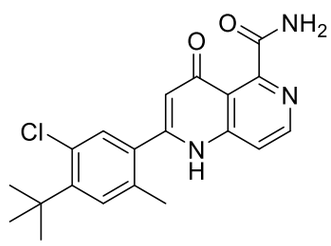
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un “compuesto de la invención”, como se usa ese término en la presente descripción.

En algunas modalidades, la invención se refiere al compuesto 2-[4-isopropil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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.

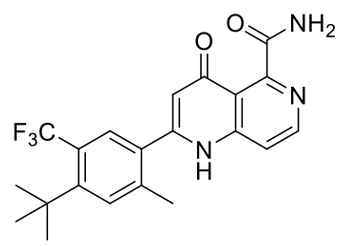
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de:



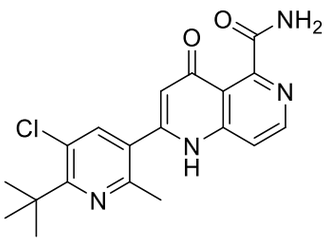
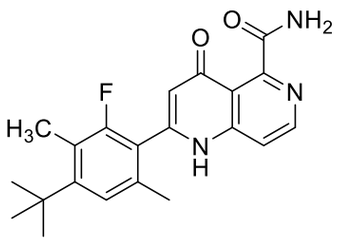
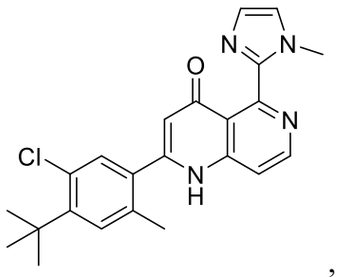
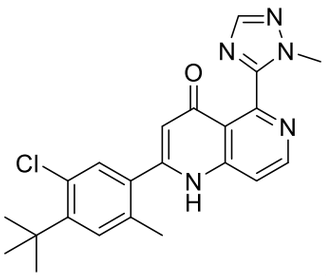
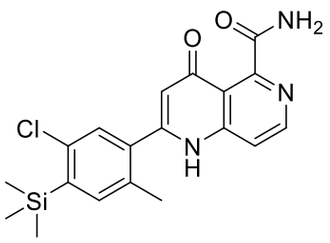
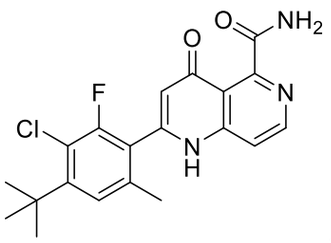
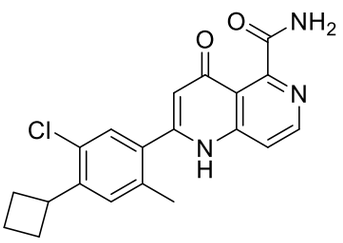
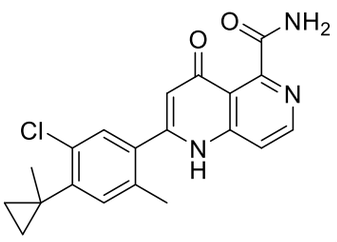
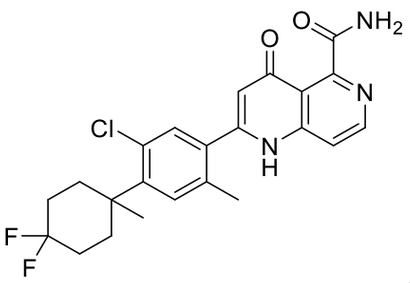
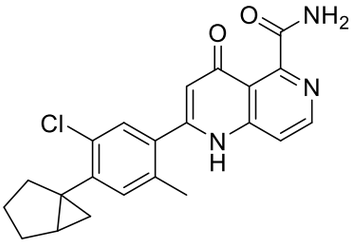
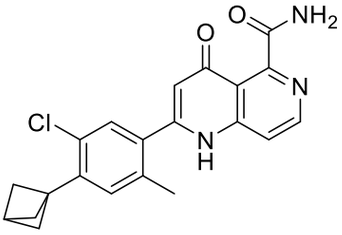
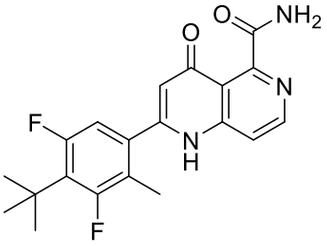
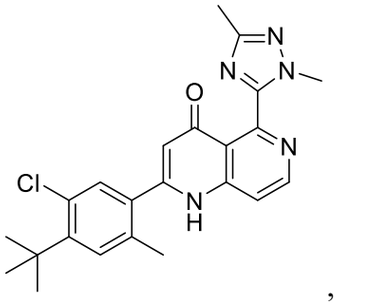
,



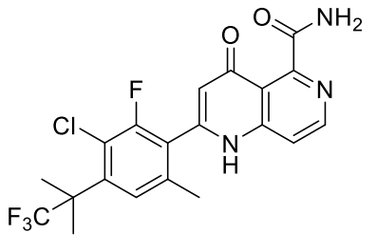
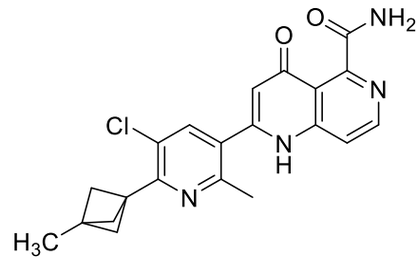
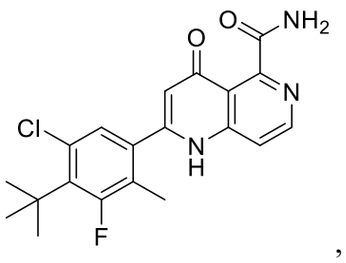
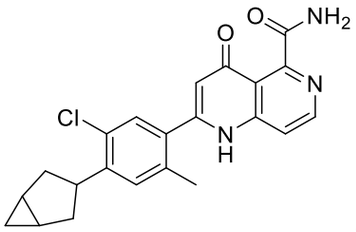
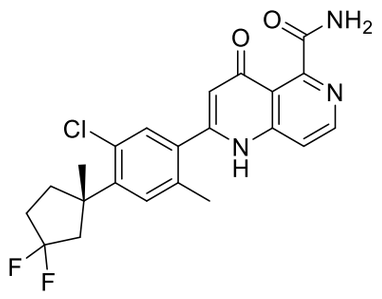
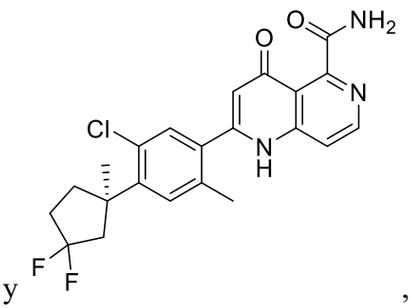
,



,

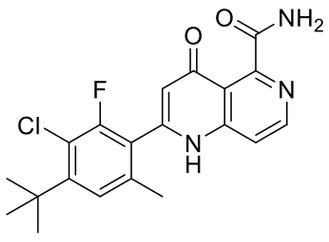

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

y

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

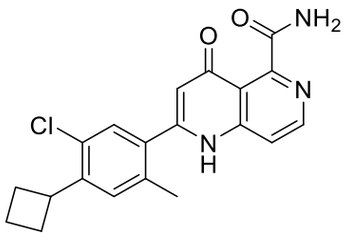
En algunas modalidades, la invención se refiere a un compuesto de fórmula


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(4-(terc-butil)-3-cloro-2-fluoro-6-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

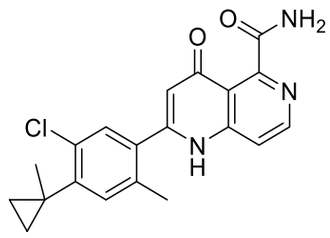

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

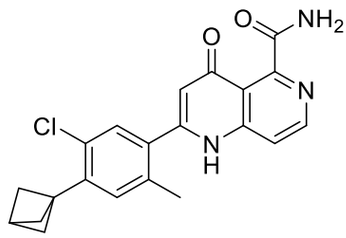


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

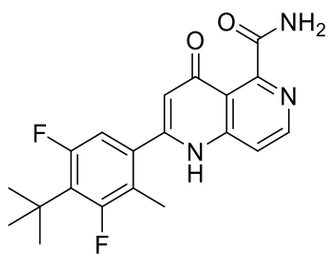


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(4-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-5-cloro-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

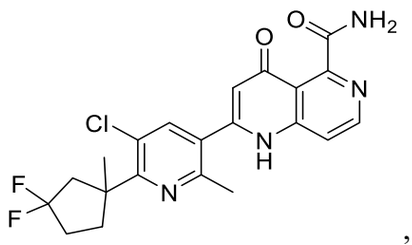


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(4-(terc-butil)-3,5-difluoro-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

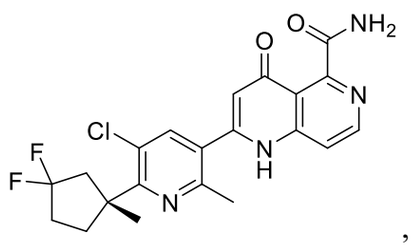


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

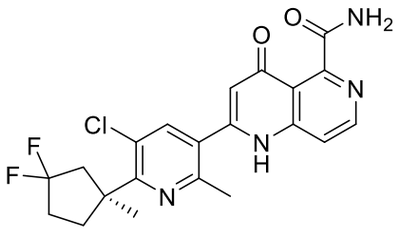


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto (R)-2-(5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula



,

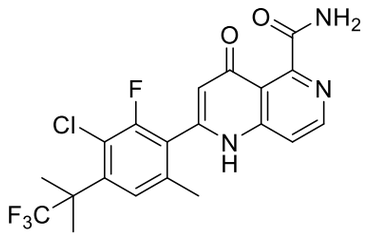
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras modalidades, la invención se refiere al compuesto anterior en forma no salina. Tal compuesto se considera un "compuesto de la invención", como se usa ese término en la presente descripción.

En algunas modalidades, la invención se refiere al compuesto (S)-2-(5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto *rel*-(R)-2-(5-cloro-6(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida. En algunas modalidades, la invención se refiere al compuesto *rel*-(R)-2-(5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, en donde el compuesto tiene la estereoquímica correspondiente al primer isómero de elución cuando los dos diastereómeros *rel*-(R)-4-benziloxi-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo y *rel*-(S)-4-benziloxi-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 85. 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 al compuesto *rel*-(S)-2-(5-cloro-6(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida. En algunas modalidades, la invención se refiere al compuesto *rel*-(S)-2-(5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metilciclopentilo)-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, en donde el compuesto tiene la estereoquímica correspondiente al segundo isómero de elución cuando los dos diastereómeros *rel*-(R)-4-benziloxi-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo y *rel*-(S)-4-benziloxi-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 85. 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 fórmula

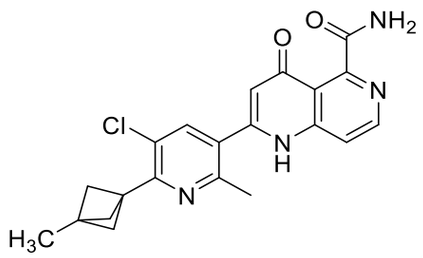


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(3-cloro-2-fluoro-6-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

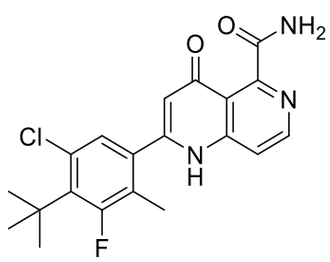


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(5-cloro-2-metil-6-(3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)piridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula



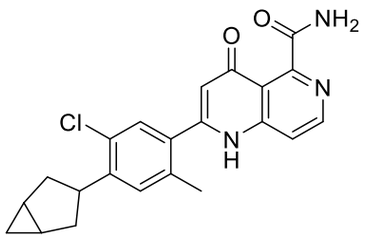
,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(4-(terc-butil)-5-cloro-3-fluoro-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo. 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 fórmula

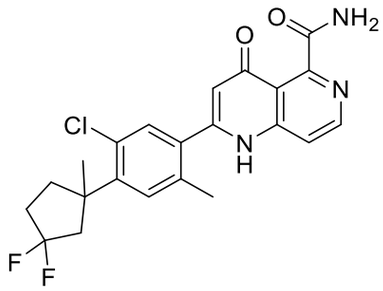


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(4-(biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-5-cloro-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 fórmula

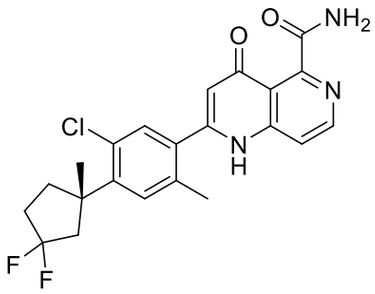


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto 2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. 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 fórmula

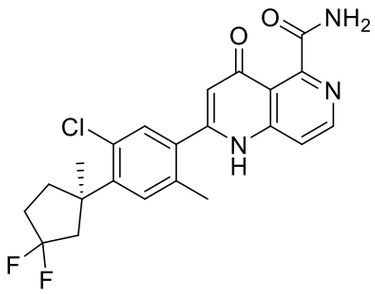


,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto (S)-2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. 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 fórmula



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. 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 al compuesto (R)-2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. 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 al compuesto *rel*-(S)-2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la invención se refiere al compuesto *rel*-(S)-2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, en donde el compuesto tiene la estereoquímica correspondiente al primer isómero de elución cuando los dos diastereómeros *rel*-(S)-2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida y *rel*-(R)-2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 84. 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 al compuesto *rel*-(R)-2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la invención se refiere al compuesto *rel*-(R)-2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida, en donde el compuesto tiene la estereoquímica correspondiente al segundo isómero de elución cuando los dos diastereómeros *rel*-(S)-2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida y *rel*-(R)-2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida se separa por SFC como se describe en el Ejemplo 84. 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 del mismo, 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, et al. 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 de 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 del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 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 sincronizado por voltaje en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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 del mismo 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, posttoracotomía, 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 del mismo 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 del mismo 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 Nav1.8.

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 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 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 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 del mismo 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, neuralgia del nervio 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.

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, posttoracotomía, 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.

Fabricación 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 del mismo, 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 del mismo, 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 del mismo, 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 la misma, 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 del mismo, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 la misma, 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 del mismo, 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 del mismo, 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, neuralgia del nervio 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.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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, posttoracotomía, 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 del mismo, 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 la misma, o una composición farmacéutica de esta es esa cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de una o más de las afecciones 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 monostearato 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 sólidas, 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 tabletas y otras ayudas para tabletas 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 and Justin L. Kaplan, Merck Sharp &Dohme 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]-naftiridina-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 noradrenalina 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 de $Na_V1,7$, 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 los documentos WO2011/140425 (US2011/306607); WO2012/106499 (US2012196869); WO2012/112743 (US2012245136); WO2012/125613 (US2012264749), WO2012/116440 (US2014187533), WO2011026240 (US2012220605), US8883840, US8466188, WO2013/109521 (US2015005304), CN111217776, WO2020/117626, WO2021/252822, WO2021/252818, WO2021/252820, WO2014/201173, WO2012/125973, WO2013/086229, WO2013/134518, WO2014/201206 o WO2016/141035, cuyo contenido total de cada solicitud se incorpora en 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-espiro[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-espiro[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-espiro[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-espiro[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-espiro[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-espiro[3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazina-1,4'-piperidina]-6-il]etanona, 1-[1'-[4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]-2-metil-espiro[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), WO2020/144375, WO2020/261114, WO2020/140959, WO2020/151728, WO/2021/032074, WO2021/047622 (CN112479996), WO2021/257490, WO/2021/257420, WO2021/257418, WO2022/263498, WO2022/235558, WO2022/235859, CN112390745, CN111808019, CN112225695, CN112457294, CN112300051, CN112300069, CN112441969, 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, acetminofeno 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 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, Funapida, 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 etileno-vinilo, 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 del mismo, 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 et al., 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 NMR como soluciones en un solvente deuterado apropiado tal como dimetil sulfóxido-d_6 (DMSO-d6).

Métodos LCMS. Los datos de pureza compuesta, tiempo de retención y espectrometría de masas de electropulverización (ESI-MS) se determinaron mediante análisis de LC/MS. Las determinaciones de LC/MS se llevaron a cabo mediante el uso de una de las siguientes condiciones cromatográficas:

1) Waters BEH C_8 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) 2 a 98 % de acetonitrilo en agua (10 mM de formato de amonio, pH 9), 45 °C, velocidad de flujo 0.6 ml/min durante 5.0 min;

2) Kinetex EVO C_{18} (2.6 µm, 2.1 x 50 mm) acetonitrilo de 2 a 98 % en agua (formato de amonio a 10 mM, pH 9), 45 °C, velocidad de flujo 0.7 ml/min durante 4.0 min;

3) Kinetex EVO C_{18} (2.6 µm 2.1 x 50 mm) acetonitrilo entre 2 y 98 % en agua (10 mM de formato de amonio, pH 9), 45 °C, velocidad de flujo 1.0 ml/min durante 1.5 min;

4) Waters Acquity UPLC BEH C_{18} (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 3 min;

5) Kinetex Polar C_{18} (2.6 µm, 3.0 x 50 mm) 5 a 95 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico al 0.1 %) tasa de flujo 1.2 ml/min sobre 6 min;

6) SunFire C_{18} (3.5 µm, 75 x 4.6 mm) inicial de 5 a 95 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico al 0.1 %) durante 1 min y luego gradiente lineal a 95 % de acetonitrilo durante 5 min. 45 °C, velocidad de flujo 1.5 ml/min durante 6 min;

7) XBridge C_{18} (5 µm, 4.6 x 75 mm) gradiente inicial de 5 a 95 % de acetonitrilo (NH_4HCO_3),durante 6 min con 1 min de equilibrio, gradiente de 0 a 3 min con acetonitrilo al 95 % y mantenido durante 3 minutos, con una tasa de flujo de 1.5 ml/min;

8) Waters CSH C_{18} (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) acetonitrilo de 2 a 98 % en agua (0.1 % TFA, pH 2), 45 °C, velocidad de flujo 0.6 ml/min durante 5.0 min;

9) Waters CSH C_{18} (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) acetonitrilo de 2 a 95 % en agua (ácido fórmico al 0.1 %), 40 °C, velocidad de flujo 0.8 ml/min durante 4.6 min;

10) Waters BEH C_{18} (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;

11) Waters BEH C_{18} (3.5 µm, 75 x 4.6 mm) gradiente inicial de 5 a 95 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico al 0.1 %) luego 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;

12) Waters BEH C_{18} (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;

13) Waters CSH C_{18} (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) acetonitrilo de 2 a 98 % en agua (0.1 % TFA), 45 °C, velocidad de flujo 1.0 ml/min durante 1.5 min;

14) Waters CSH C_{18} (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) acetonitrilo de 2 a 95 % en agua (ácido fórmico al 0.1 %), 40 °C, velocidad de flujo 0.8 ml/min durante 1.4 min;

15) YMC Triart C_{18} (3 µm, 33 x 2.1 mm) acetonitrilo al 2 % al 98 % en agua (5 mM NH_4OAc), velocidad de flujo 1.0 ml/min durante 3 min;

16) Waters BEH C_{18} (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;

17) Waters Acquity UPLC BEH C_{18} (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;

18) Waters BEH C_{18} (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;

19) Kinetex Polar C_{18} (2.6 µm, 3.0 x 50 mm) 5 a 95 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico al 0.1 %) tasa de flujo 1.2 ml/min sobre 3 min;

20) Waters Acquity columna UPLC BEH C_{18} (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;

21) YMC Triart C_{18} (3 µm, 33 x 2.1 mm) acetonitrilo de 2 a 98 % en agua (0.05 % de ácido fórmico), velocidad de flujo 1.0 ml/min durante 3 min;

22) Waters Acquity UPLC BEH C_{18} (1.7 µm, 30 x 2.1 mm) 1 a 99 % de acetonitrilo (formato de amonio al 0.05 %) en agua (formato de amonio al 0.05 %), 60 °C, velocidad de flujo = 1.5 ml/min durante 5 min;

23) Waters CSH C_{18} (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) acetonitrilo de 2 a 98 % en agua (0.1 % TFA), 45 °C, velocidad de flujo 0.6 ml/min durante 4.0 min;

24) Acquity BEH C8 (1.7 µm, 50 x 2.1 mm) 2 a 98 % 90:10 acetonitrilo:agua (0.05 % de ácido fórmico), velocidad de flujo 0.8 ml/min durante 3 min;

25) XBridge C_{18} (5 µm, 50 x 4.6 mm) acetonitrilo al 10 a 90 % en agua (10 mM NH_4OAc), velocidad de flujo 1.2 ml/min durante 6 min;

26) YMC Triart C_{18} (3 µm, 33 x 2.1 mm) acetonitrilo al 5 al 95 % en agua (0.05 % de ácido fórmico), velocidad de flujo 1.0 ml/min durante 12 min; o

27) Waters BEH C8 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm) acetonitrilo al 50 a 95 % en agua (0.1 % 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

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
kg	Kilogramo
g	Gramos
mg	Miligramos
L	Litro(s)
ml	Mililitros
µl	Microlitros
nl	Nanolitros
mol	Mol
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
Ac_2O	Anhídrido acético
BnBr	Bromuro de bencilo
t-BuOH	Alcohol *terc*-butílico
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DAST	(Dietilamino)Trifluoruro de azufre
DCM	Diclorometano
DCE	Dicloroetano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DIEA, DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
DRG	Ganglios de la raíz dorsal
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etilo
HATU	1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxido hexafluorofosfato
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
mCPBA	Ácido metacloroperoxibenzoico
MeOH	Metanol
MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
MTBE	Éter *terc*-butil metílico
NCS	*N*-Clorosuccinimida
NIS	*N*-Iodosuccinimida
NMP	*N*-Metilpirrolidona
$PdCl_2$(dtbpf)	Dicloruro de 1,1′-Bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio

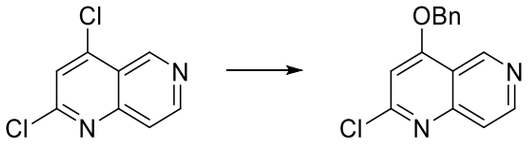
PTSA	Ácido p*ara*-toluenosulfónico
STAB	Triacetoxiborohidruro de sodio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBSOTf	*terc*-Trifluorometanosulfonato de butildimetilsililo
TCFH	Haxafluorofosfato de cloro-N,N,N′,N′-tetrametilformadinio
THF	Tetrahidrofurano
TEA	Trietilamina
Tf_2O	Anhídrido trifluorometanosulfónico
TFA	Ácido trifluoroacético
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
TMSCN	Trimetilsilil cianuro
RB	De fondo redondo (Matraz)
TA	Temperatura ambiente
ca.	Alrededor de (aproximadamente)
E-VIPR	Lector de sonda de iones de voltaje de estimulación eléctrica
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- Preparación de intermediarios A-1 a A-37

Intermediario A-1A y A-1B

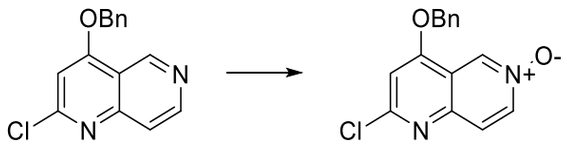
4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo y (A-1A) 4-benciloxi-2-cloro-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (A-1B)

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



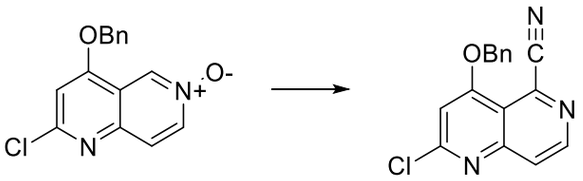
A una mezcla de 2,4-dicloro-1,6-naftiridina (1 g, 4.88 mmol) y alcohol bencílico (5,23 g, 0.5 ml, 4.83 mmol) en DMF (10 ml) y 2-MeTHF (10 ml) a 0 °C se añadió por porción hidruro de sodio (208 mg, 5.2 mmol) (60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h seguido de calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió a 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). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 50 ml), agua/salmuera 1/1 (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 35 % en heptanos para obtener 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 (ppm) 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-óxido-1,6-naftiridin-6-io (Intermediario A-1B)



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 *m*-CPBA (1,6 g, 7.14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió carbonato de sodio en solución acuosa 2 M (60 ml) y agua (90 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-benciloxi-2-cloro-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (Intermediario A-1B, 1.78 g, 97 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 286.05, encontrada 287.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 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-naftiridina-5-carbonitrilo (Intermediario A-1A)

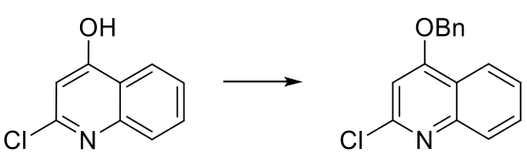


A una solución de 4-benciloxi-2-cloro-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (1 g, 3.49 mmol) en DCM (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió trimetilsililformonitrilo (1.3 ml, 9.75 mmol), seguido de la adición de Et_3N (1.25 ml, 8.97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 30 % en DCM dio 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (Intermediario A-1A, 840 mg, 81 %). ESI-MS *m/z* calc. 295.05, encontrada 296.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 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

4-benciloxi-2-cloro-quinolina

Etapa 1: 4-benciloxi-2-cloro-quinolina (Intermediario A-2)



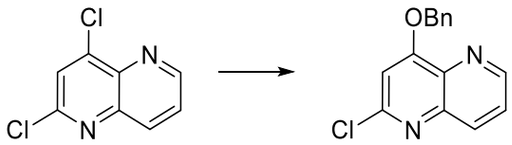
El hidruro de sodio (16.2 mg, 0.67 mmol) se añadió en porción a 2-cloroquinolin-4-ol (102.3 mg, 0.57 mmol) en DMF (1 ml) a 0 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y se enfrió nuevamente a 0 °C y se añadió bromuro de bencilo (75 µl, 0.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se volcó a salmuera (20 ml) y se agregó acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 1 a 100 % de acetato de etilo en hexanos

dio 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-3

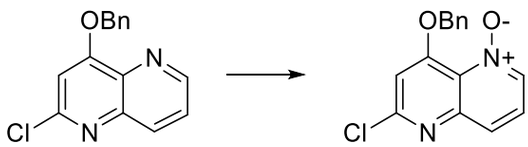
8-benciloxi-6-cloro-1-óxido-1,5-naftiridin-1-io (A-3)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-cloro-1,5-naftiridina



Una solución de alcohol bencílico (140 µl, 1.353 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro de sodio (65.3 mg, 1.63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadió 2,4-dicloro-1,5-naftiridina (250 mg, 1.25 mmol) como solución en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas antes de diluirse con acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 a 30 % (acetato de etilo 3:1: etanol (p/2 % NH_4OH)) en heptano dio 4-benciloxi-2-cloro-1,5-naftiridina (244 mg, 72 %). ESI-MS *m/z* calc. 270.06, encontrada 271.4 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 8-benciloxi-6-cloro-1-óxido-1,5-naftiridin-1-io (Intermediario A-3)

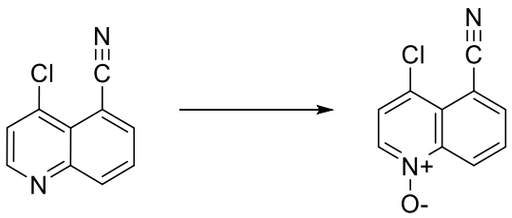


Una solución de 4-benciloxi-2-cloro-1,5-naftiridina (400 mg, 1.48 mmol) en DCM (8 ml) se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se trató con ácido 3-clorobencenocarboperoxoico sólido (433 mg, 1.93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 22 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2x), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El sólido amarillo se disolvió en DCM (8 ml) y se enfrió a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió *m*-CPBA (433 mg, 1.93 mmol) a la reacción y la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2x) secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para obtener 8-benciloxi-6-cloro-1-óxido-1,5-naftiridin-1-io (Intermediario A-3, 370 mg, 87 %). ESI-MS *m/z* calc. 286.05, encontrada 287.1 $(M+1)^+$.

Intermediario A-4

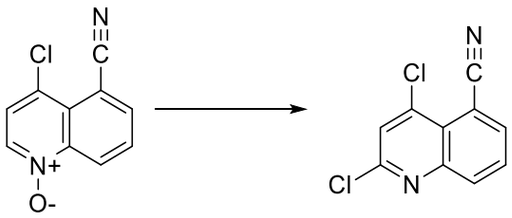
4-benciloxi-2-cloro-quinolina-5-carbonitrilo

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



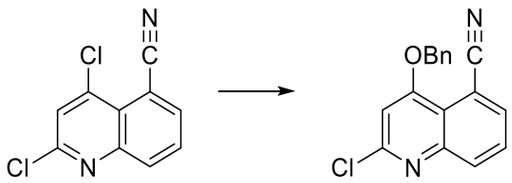
A un matraz cargado con 4-cloroquinolina-5-carbonitrilo (840 mg, 4.45 mmol) en DCM (12 ml), se añadió *m*-CPBA (1.36 g, 5.52 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida al vacío para dar 4-cloro-1-óxido-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-óxido-quinolin-1-io-5-carbonitrilo (900 mg, 4.4 mmol) y $POCl_3$ (4 ml, 42.91 mmol) se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. El producto se estrelló, y se filtró y se lavó con agua. Se disolvió en DCM 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. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en hexanos para obtener 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 (Intermediario A-4)



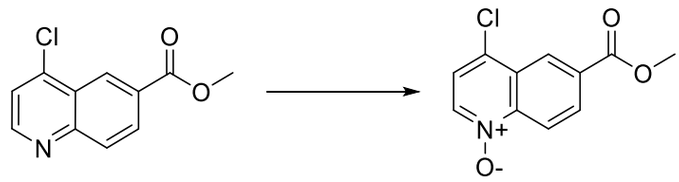
Un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora se cargó con DMF (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Luego se añadió alcohol bencílico (232 µl, 2.24 mmol) seguido de hidruro de sodio (98 mg de 60 % p/p, 2.45 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Luego se enfrió la mezcla de reacción a -40 °C y se añadió 2,4-dicloroquinolina-5-carbonitrilo (500 mg, 2.24 mmol). La reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3x), se lavó con agua, salmuera (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 30 % en hexanos para lograr 4-benciloxi-2-cloro-quinolina-5-carbonitrilo (Intermediario A-4, 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 correspondiente también se aisló 2-benciloxi-4-cloro-quinolino-5-carbonitrilo. ESI-MS *m/z* calc. 294.056 hallado 295.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.17 (ddd, *J*= 14.6, 8.0, 1.3 Hz, 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).

Intermediario A-5

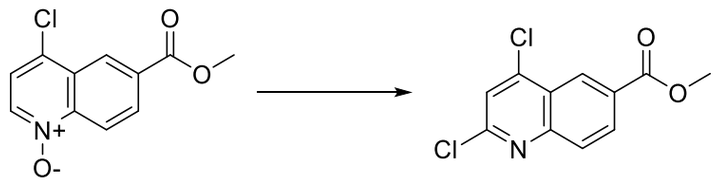
metil 4-benciloxi-2-cloro-quinolina-6-carboxilato

Etapa 1: metil 4-cloro-1-óxido-quinolin-1-io-6-carboxilato



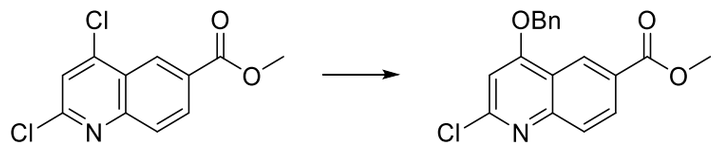
A un matraz cargado con 4-cloroquinolina-6-carboxilato (1 g, 4.51 mmol) en DCM (10 ml), se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (1.4 g, 5.68 mmol) se añadió y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtró. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida al vacío para dar 4-cloro-1-óxido-quinolin-1-io-6-carboxilato (1.05 g, 98 %). ESI-MS *m/z* calc. 237.02, encontrada 238.23 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2,4-dicloroquinolina-6-carboxilato de metilo



Un vial cargado con 4-cloro-1-óxido-quinolin-1-io-6-carboxilato de metilo (1 g, 4.21 mmol) y $POCl_3$ (5 ml, 53.64 mmol) se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. El producto deseado se estrelló, y se filtró y se lavó con agua. Se disolvió en DCM 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. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en hexanos para obtener 2,4-dicloroquinolina-6-carboxilato de metilo (401 mg, 37 %). ESI-MS *m/z* calc. 254.98, encontrada 256.12 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.78 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J*= 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

Etapa 3: 4-benciloxi-2-cloro-quinolina-6-carboxilato de metilo (Intermediario A-5)

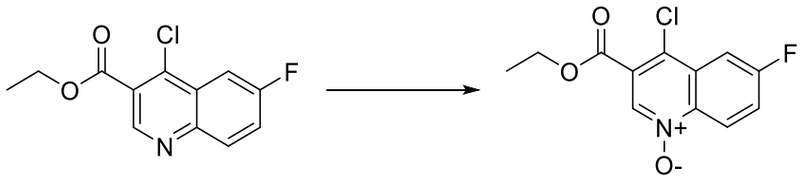


Un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora se cargó con DMF (8 ml) y se enfrió a 0 °C. Luego se añadió alcohol bencílico (162 µl, 1.56 mmol) seguido de la adición de hidruro de sodio (67 mg de 60 % p/p, 1.67 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Luego se enfrió la mezcla de reacción a -40 °C y se añadió 2,4-dicloroquinolina-6-carboxilato de metilo (400 mg, 1.56 mmol). La reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3x) se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía de fase inversa mediante el uso de ACN al 1 al 99 % en agua (modificador de HCl) para obtener 4-benciloxi-2-cloro-quinolina-6-carboxilato de metilo (Intermediario A-5, 110 mg, 21 %). ESI-MS *m/z* calc. 327.06, encontrada 328.32 $(M+1)^+$. H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.71 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J*= 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). El regioisómero correspondiente también se aisló 2-benciloxi-4-cloro-quinolina-6-carboxilato de metilo. ESI-MS *m/z* calc. 327.06, encontrada 328.42 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.70 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J*= 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.54 (h, *J*= 2.0 Hz, 3H), 7.44 - 7.32 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

Intermediario A-6

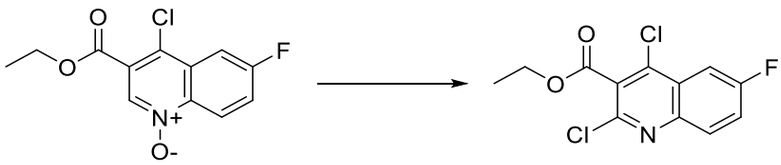
4-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo

Etapa 1: 4-cloro-6-fluoro-1-óxido-quinolin-1-io-3-carboxilato de etilo



A un matraz cargado con 4-cloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo (2.5 g, 9.86 mmol) en DCM (40 ml), se añadió *m*-CPBA (3 g, 12.17 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtró. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-cloro-6-fluoro-1-óxido-quinolin-1-io-3-carboxilato de etilo (2.6 g, 98 %). ESI-MS *m/z* calc. 269.02, encontrada 270.2 $(M+1)^+$.

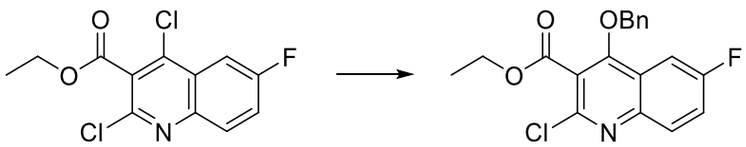
Etapa 2: 2,4-dicloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo



Un vial cargado con 4-cloro-6-fluoro-1-óxido-quinolin-1-io-3-carboxilato de metilo (2,6 g, 9.64 mmol) y $POCl_3$ (9 ml, 96.56 mmol) se calentó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. El producto deseado se estrelló, y se filtró y se lavó con agua. Se disolvió en DCM 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. Se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos para obtener 2,4-dicloro-6-fluro-quinolina-3-carboxilato de etilo (2.12 mg, 76 %). ESI-MS *m/z* calc. 286.99, encontrada 288.14 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.20 (dd, *J*= 9.2, 5.2 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J*= 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.97 (ddd, *J*= 9.2, 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.51 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

Etapa 3: 4-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo (Intermediario A-6)

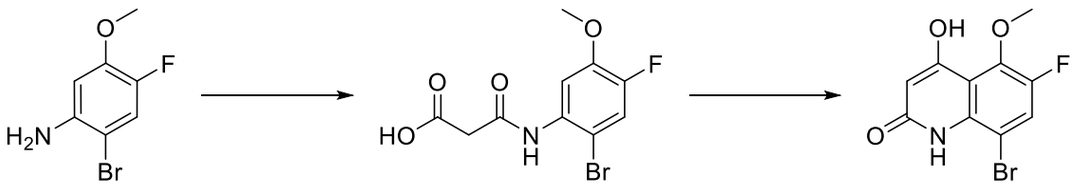


Un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora se cargó con DMF (40 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió alcohol bencílico (755 µl, 7.29 mmol) seguido de la adición de hidruro de sodio (320 mg de 60 % p/p, 8 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Luego se enfrió la mezcla de reacción a -40 °C y se añadió 2,4-dicloro-6-fluro-quinolina-3-carboxilato de etilo (2.1 g, 7.29 mmol). La reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y luego se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x), se lavó con salmuera (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos para alcanzar 4-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo (Intermediario A-6,1,69 g, 64 %). ESI-MS *m/z* calc. 359.07, encontrada 361.3 $(M+2)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.08 (dd, *J*= 9.2, 5.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 4.42 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

Intermediario A-7

4-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-5-metoxi-quinolina

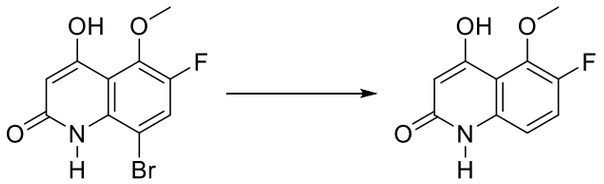
Etapa 1: 8-bromo-6-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona



Un vial cargado con 2-bromo-4-fluoro-5-metoxi-anilina (3 g, 13.63 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (2 g, 13.88 mmol) se calentó (limpio) a 80 °C durante 16 horas para obtener ácido 3-(2-bromo-4-fluoro-5-metoxi-anilino)-3-oxo-propanoico. ESI-MS *m/z* calc. 304.97, encontrada 308.1 $(M+3)^+$. La mezcla de reacción se sometió al vacío mediante evaporación rotativa para eliminar cualquier acetona formada. Se añadió reactivo de Eaton (15 ml, 94.52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se agitó durante 5 minutos y se diluyó con agua y se filtraron los sólidos. El sólido se disolvió con hidróxido de sodio de 0.5 N y se lavó con tolueno (2x). El pH se ajustó a 3 con HCl concentrado para dar sólidos que se filtraron y se lavaron con agua para dar 8-bromo-6-fluoro-4-hidroxi-5-

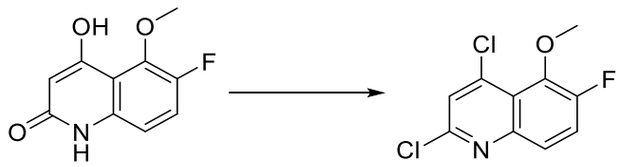
metoxi-1*H*-quinolin-2-ona (2 g, 51 %). ESI-MS *m/z* calc. 286.96, encontrada 290.1 $(M+3)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.27 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.99 (d, *J*= 10.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

Etapa 2: 6-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona



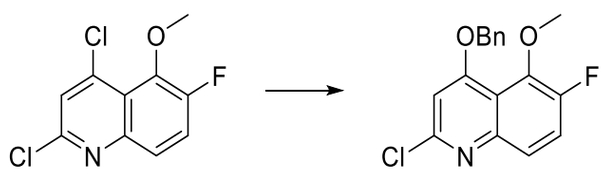
Un matraz cargado con 8-bromo-6-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona (750 mg, 2.6 mmol) y 10 % de Pd/C (250 mg, 2.35 mmol) se evacuó al vacío y se rellenó con nitrógeno. A esta se le añadió etanol (10 ml) y Et_3N (725 µl, 5.2 mmol) y la mezcla de reacción se evacuó bajo nitrógeno (dos veces) y luego hidrógeno (dos veces). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno colocando un globo durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite, y el solvente se evaporó para obtener 6-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona (540 mg, 99 %) ESI-MS *m/z* calc. 209.05, encontrada 210.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.26 (s, 1H), 7.45 (dd, *J*= 10.8, 9.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J*= 9.1, 4.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.85 (d, *J*= 0.9 Hz, 3H).

Etapa 3: 2,4-dicloro-6-fluoro-5-metoxi-quinolina



Un matraz cargado con 6-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona (540 mg, 2.58 mmol) y $POCl_3$ (6 ml, 64.37 mmol) se calentó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo y se agitó durante 5 minutos. El producto se estrelló, y se filtró y el sólido se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 a 10 % de acetato de etilo en hexanos dio 2-4-dicloro-6-fluoro-5-metoxi-quinolina (370 mg, 58 %). ESI-MS *m/z* calc. 244.98, encontrada 246.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 3.96 (d, *J*= 1.1 Hz, 3H).

Etapa 4: 4-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-5-metoxi-quinolina (Intermediario A-7)



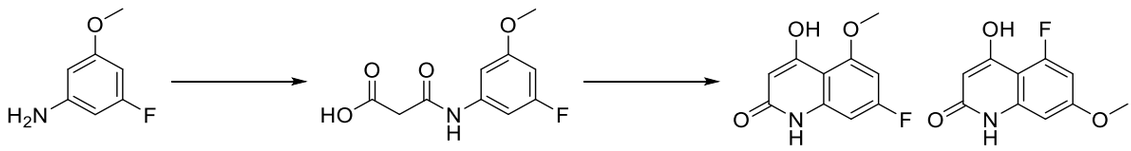
El alcohol bencílico (48 µl, 0.46 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (22 mg de 60 % p/p, 0.55 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se volvió a enfriar en un baño de hielo y se

añadió una solución de 2,4-dicloro-6-fluoro-5-metoxi-quinolina (103 mg, 0.4186 mmol) en THF (0.6 ml) en forma de gotas. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante elución con 0 a 10 % de acetato de etilo en hexanos para dar 4-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-5-metoxi-quinolina (Intermediario A-7, 92 mg, 69 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 317.06, encontrada 318.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

Intermediario A-8

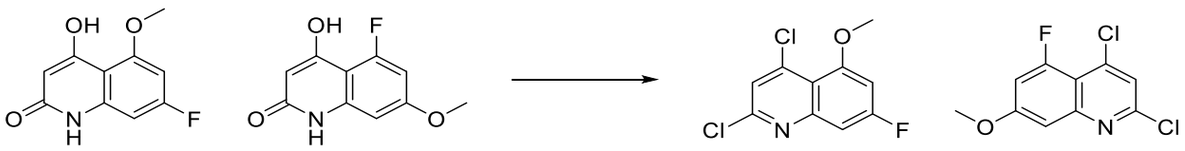
4-benciloxi-2-cloro-7-fluoro-5-metoxi-quinolina

Etapa 1: 5-fluoro-4-hidroxi-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona y 7-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona



Un vial cargado con 3-fluoro-5-metoxi-anilina (4 g, 28.34 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (4.1 g, 28.45 mmol) se calentó a 80 °C durante 16 horas para obtener el ácido 3-(3-fluoro-5-metoxi-anilino)-3-oxo-propanoico. ESI-MS *m/z* calc. 227.06, encontrada 228.16 $(M+1)^+$. Se añadió reactivo de Eaton (20 ml, 126.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se agitó durante 10 minutos. Se diluyó con agua y se filtraron los sólidos. El sólido se disolvió con hidróxido de sodio de 0.5 N y se lavó con tolueno (2x). El pH se ajustó a 1 con HCl concentrado para dar sólidos que se filtraron y se lavaron con agua y se secaron con alto vacío para dar la mezcla de 5-fluoro-4-hidroxi-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona y 7-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona (2 g, 34 %). Cálculo de ESI-MS *m/z* 209.05, encontrada 210.1 $(M+1)^+$. que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

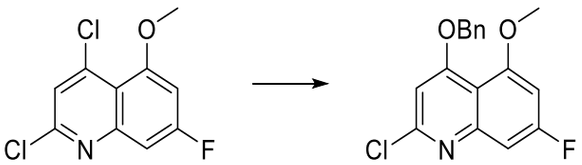
Etapa 2: 2,4-dicloro-7-fluoro-5-metoxi-quinolina y 2,4-dicloro-5-fluoro-7-metoxi-quinolina



A un matraz cargado con una mezcla de 5-fluoro-4-hidroxi-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona y 7-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona (2 g, 9.56 mmol) se añadió $POCl_3$ (9 ml, 96.56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. El producto deseado se estrelló, y se filtró y se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y luego se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 8 % en hexanos para obtener 2,4-

dicloro-7-fluoro-5-metoxi-quinolina (490 mg, 21 %). ESI-MS *m/z* calc. 244.98, encontrada 246.1 $(M+1)^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.71 (s, 1H), 7.33 (dd, *J*= 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*= 11.4, 2.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); y 2,4-dicloro-5-fluoro-7-metoxi-quinolina (596 mg, 25 %). ESI-MS *m/z* calc. 244.98105, encontrada 246.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.74 (s, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 3.95 (s, 3H). Las estructuras del producto se confirmaron mediante el análisis de NOESY NMR.

Etapa 3: 4-benciloxi-2-cloro-7-fluoro-5-metoxi-quinolina (Intermediario A-8)

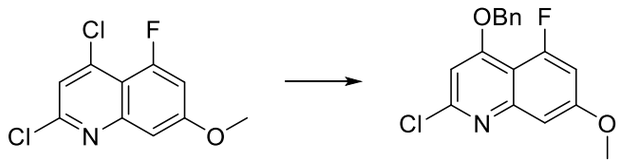


Un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora se cargó con alcohol bencílico (225 µl, 2.17 mmol), THF (5 ml) y DMF (250 µl). Se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de sodio (87 mg de 60 % p/p, 2.17 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C y 2,4-dicloro-7-fluoro-5-metoxi-quinolina (485 mg, 1.97 mmol) se añadió en forma de gotas como solución en THF (3 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos dio 4-benciloxi-2-cloro-7-fluoro-5-metoxi-quinolina (Intermediario A-8, 318 mg, 51 %). ESI-MS *m/z* calc. 317.06, encontrada 318.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.46 (dd, *J*= 8.4, 6.8 Hz, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.17 (dd, *J*= 9.9, 2.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (dd, *J*= 11.6, 2.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -106,77 (dd, *J*= 11,6, 9,8 Hz). El regioisómero correspondiente también se aisló 2-benciloxi-4-cloro-7-fluoro-5-metoxi-quinolina (75 mg, 12 %). ESI-MS *m/z* calc. 317.06, encontrada 318.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.99 (dd, *J*= 11.4, 2.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -106.85 (t, *J*= 10.6 Hz).

Intermediario A-9

4-benciloxi-2-cloro-5-fluoro-7-metoxi-quinolina

Etapa 1: 4-benciloxi-2-cloro-7-fluoro-5-metoxi-quinolina (Intermediario A-9)



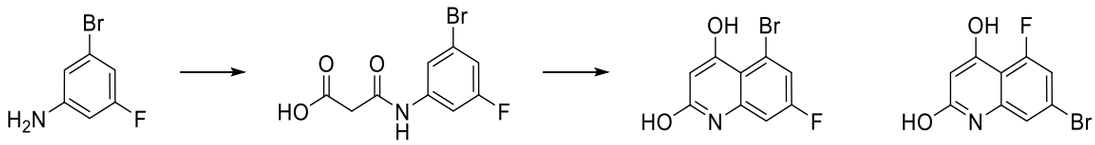
Un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora se cargó con alcohol bencílico (273 µl, 2.64 mmol), THF (6 ml) y DMF (300 µl) y se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de sodio (106 mg de 60 %p/p, 2.65 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30

minutos. La reacción se volvió a enfriar a 0 °C y 2,4-dicloro-5-fluoro-7-metoxi-quinolina (590 mg, 2.39 mmol) (Intermediario A-8, Etapa 2) se añadió en forma de gotas como solución en THF (2.5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos dio 4-benciloxi-2-cloro-5-fluoro-7-metoxi-quinolina (Intermediario A-9, 277 mg, 36 %). ESI-MS *m/z* calc. 317.06, encontrada 318.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.17 (dd, *J*= 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (dd, *J*= 13.5, 2.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). El regioisómero correspondiente también se aisló 2-benciloxi-4-cloro-5-fluoro-7-metoxi-quinolina (150 mg, 20 %). ESI-MS *m/z* calc. 317.06, encontrada 318.3 $(M+1)^+$.

Intermediario A-10

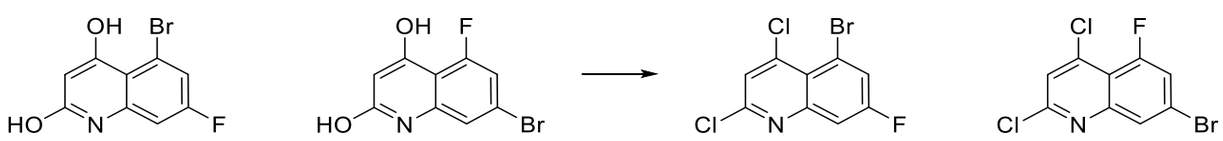
4-benciloxi-2-cloro-7-fluoro-quinolina-5-carbonitrilo

Etapa 1: 5-bromo-7-fluoro-quinolina-2,4-diol y 7-bromo-5-fluoro-quinolina-2,4-diol



Se combinaron el 3-bromo-5-fluoro-anilina (9.72 g, 51.15 mmol) y el 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (7.39 g, 51.27 mmol) y se calentaron a 80 °C durante 16 horas para dar ácido 3-(3-bromo-5-fluoro-anilino)-3-oxo-propanoico. A esta mezcla se añadió el reactivo de Eaton (50 ml, 315 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas adicionales. La reacción se vertió sobre hielo y se agitó durante 20 minutos. El sólido marrón resultante se recogió mediante filtración. Los sólidos se agitaron en NaOH 0.5 M (600 ml) mientras se calentaban a 50 °C para permitir que la mayoría de los sólidos se disolverán. Los sólidos de color marrón oscuro se filtraron y desecharon. La solución amarilla resultante se enfrió y acidificó con HCl concentrado a pH 1. El precipitado fino resultante se recogió mediante filtración. El sólido húmedo se suspendió en acetonitrilo y se evaporó hasta la sequedad para dar una mezcla 2:1 de 5-bromo-7-fluoro-quinolina-2,4-diol y 7-bromo-5-fluoro-quinolina-2,4-diol (6.03 g, 46 %) como un sólido marrón. ESI-MS *m/z* calc. 256.95, encontrada 260.0 $(M+3)^+$.

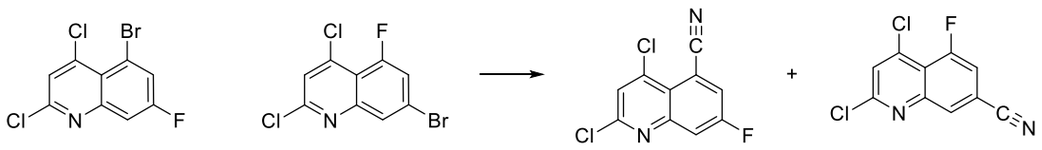
Etapa 2: 5-bromo-2,4-dicloro-7-fluoro-quinolina y 7-bromo-2,4-dicloro-5-fluoro-quinolina



Una mezcla de 5-bromo-7-fluoro-quinolina-2,4-diol y 7-bromo-5-fluoro-quinolina-2,4-diol (3.26 g, 12.63 mmol) se disolvió en $POCl_3$ (20 ml, 214.6 mmol) y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se vertió sobre hielo y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió a través de filtración y se lavó con agua. El sólido se purificó además por cromatografía en gel de sílice

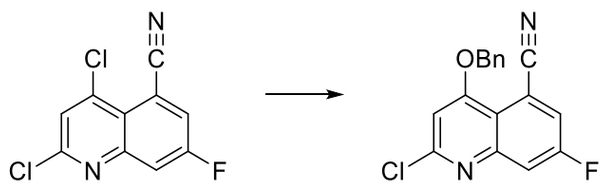
eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en hexanos para dar una mezcla de 5:1 de 5-bromo-2,4-dicloro-7-fluoro-quinolina y 7-bromo-2,4-dicloro-5-fluoro-quinolina (2.26 g, 61 %). ESI-MS *m/z* calc. 292.88, encontrada 294.0 $(M+1)^+$. Principal: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.19 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H). Minoritario ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.15 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.9 Hz, 1H).

Etapa 3: 2,4-dicloro-7-fluoro-quinolina-5-carbonitrilo



En un vial de microondas de 20 ml, se mezclaron 5-bromo-2,4-dicloro-7-fluoro-quinolina y 7-bromo-2,4-dicloro-5-fluoro-quinolina (892.8 mg, 3.03 mmol) y CuCN (310.5 mg, 3.47 mmol) con NMP (10 ml). La mezcla resultante se desgasificó con chorro de gas nitrógeno durante 5 minutos. Después se agitó a 110 °C durante 23 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó *al vacío*. La purificación por cromatografía en gel de sílice (220 g de sílice) mediante el uso de un eluyente de gradiente de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos dio dos productos: 2,4-dicloro-7-fluoro-quinolina-5-carbonitrilo (310 mg, 42 %). ESI-MS *m/z* calc. 239.96, encontrada 241.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.55 (dd, *J*= 8.4, 2.7 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J*= 9.1, 2.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H) ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -106.98 (t, J(F-H) = 8.9 Hz, 1F); y 2,4-dicloro-5-fluoro-quinolina-7-carbonitrilo (10.3 mg, 1 %). ESI-MS *m/z* calc. 239.96573, encontrada 241.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.54 (d, *J*= 1.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (dd, *J*= 12.1, 1.5 Hz, 1H) ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -108.91 (d, J(F-H) = 12.2 Hz, 1F),

Etapa 4: 4-benciloxi-2-cloro-7-fluoro-quinolina-5-carbonitrilo (Intermediario A-10)



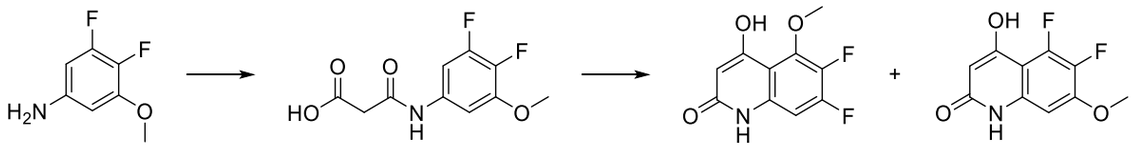
En un vial de 20 ml, se disolvió 2,4-dicloro-7-fluoro-quinolina-5-carbonitrilo (309 mg, 1.28 mmol) en DMF (6.0 ml), al que se añadió alcohol bencílico (150 µl, 1.45 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C, después de lo cual se añadió hidruro de sodio (60 mg de 60 % p/p, 1.5 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 min y luego se calentó a temperatura ambiente durante más de 15 horas eliminando el baño de agua helada. Después se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con 1:1 acetato de etilo:hexanos (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 × 30 ml) y salmuera (30 ml), después se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó *al vacío*. La purificación por cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice) mediante el uso de un eluyente de gradiente de acetato de etilo de 0 a 30 % en hexanos dio un producto blanquecino: 4-benciloxi-2-cloro-7-fluoro-quinolina-5-carbonitrilo (Intermediario A-10, 184.8 mg, 32 %). ESI-MS

m/z calc. 312.05, encontrada 313.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.29 (dd, *J*= 8.4, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*= 9.4, 2.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*= 7.4 Hz, 2H), 7.53 - 7.30 (m, 4H), 5.56 (s, 2H) ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -108.08 (t, J(F-H) = 9.0 Hz, 1F).

Intermediario A-11

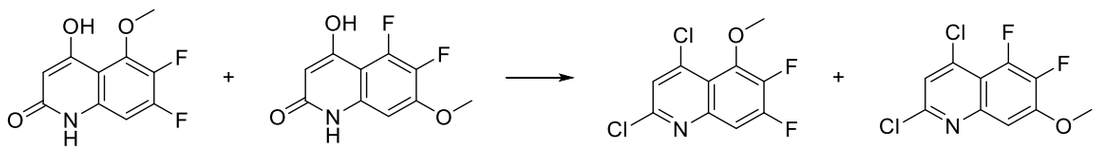
4-benciloxi-2-cloro-6,7-difluoro-5-metoxi-quinolina

Etapa 1: 5,6-difluoro-4-hidroxi-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona y 6,7-difluoro-4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona



Un vial cargado con 3,4-difluoro-5-metoxi-anilina (2.2 g, 13.82 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (2 g, 13.88 mmol) se calentó a 80 °C durante 16 horas para obtener ácido 3-(3,4-difluoro-5-metoxi-anilino)-3-oxo-propanoico. ESI-MS *m/z* calc. 245.05, encontrada 246.1 $(M+1)^+$. Se añadió reactivo de Eaton (10 ml, 63.01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se agitó durante 10 minutos. Se diluyó con agua y se filtraron los sólidos. El sólido se disolvió con hidróxido de sodio de 0.5 N y se lavó con tolueno (2x). El pH se ajustó al pH 1 con HCl concentrado para dar sólidos que se filtraron y se lavaron con agua. El residuo se pulverizó en ACN y el solvente se evaporó para dar una mezcla 1:4 de 5,6-difluoro-4-hidroxi-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona ESI-MS *m/z* calc. 227.0394, encontrada 228.1 y 6,7-difluoro-4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona (1.9 g, 61 %). ESI-MS *m/z* calc. 227.04, encontrada 228.1 $(M+1)^+$.

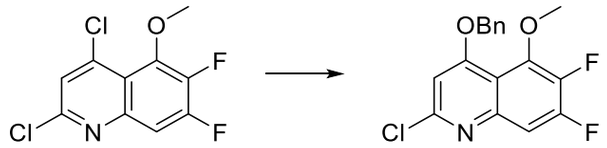
Etapa 2: 2,4-dicloro-6,7-difluoro-5-metoxi-quinolina y 2,4-dicloro-5,6-difluoro-7-metoxi-quinolina



A un matraz cargado con una mezcla de 5,6-difluoro-4-hidroxi-7-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona y 6,7-difluoro-4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona (1.9 g, 8.36 mmol) se añadió $POCl_3$ (10 ml, 107.3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. El producto deseado se estrelló, y se filtró y se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 8 % en hexanos (columna 220 g) para obtener 2,4-dicloro-6,7-difluoro-5-metoxi-quinolina (110 mg, 5 %). ESI-MS *m/z* calc. 262.97, encontrada 264.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.95 - 7.89 (m, 2H), 4.03 (d, *J*= 1.2 Hz, 3H) y 2,4-dicloro-5,6-difluoro-7-metoxi-quinolina (1.06 g, 48 %). ESI-MS *m/z* calc. 262.97, encontrada 264.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.82 (s, 1H), 7.52 (dd, *J*= 7.7, 2.0 Hz, 1H),

4.05 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -140.48 (dd, *J*= 17.3, 2.5 Hz), -155.14 (dd, *J*= 17.3, 7.7 Hz). Las estructuras del producto se confirmaron mediante el análisis de NOESY NMR.

Etapa 3: 4-benciloxi-2-cloro-6,7-difluoro-5-metoxi-quinolina (Intermediario A-11)

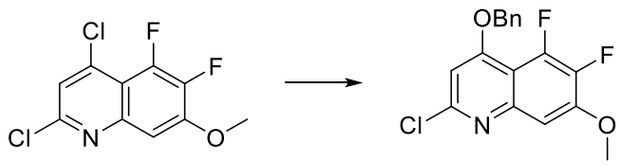


A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y cargado con alcohol bencílico (43 µl, 0.42 mmol), THF (1 ml) y DMF (50 µl) se le añadió hidruro de sodio (17 mg of 60 %p/p, 0.43 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se permitió la agitación durante 30 minutos. La reacción se volvió a enfriar a 0 °C y 2,4-dicloro-6,7-difluoro-5-metoxi-quinolina (100 mg, 0.38 mmol) se añadió en forma de gotas como solución en THF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos dio 4-benciloxi-2-cloro-6,7-difluoro-5-metoxi-quinolina (Intermediario A-11, 44 mg, 35 %). ESI-MS *m/z* calc. 335.05, encontrada 336.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.73 (dd, *J*= 11.3, 7.4 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -130.72 (dd, *J*= 22.5, 11.4 Hz), -155.02 (dd, *J*= 22.5, 7.4 Hz).

Intermediario A-12

4-benciloxi-2-cloro-5,6-difluoro-7-metoxi-quinolina

Etapa 1: 4-benciloxi-2-cloro-5,6-difluoro-7-metoxi-quinolina (Intermediario A-12)



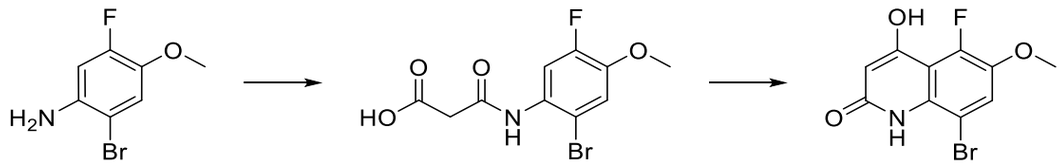
A un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora y cargado con alcohol bencílico (432 µl, 4.17 mmol), THF (10 ml) y DMF (500 µl) se le añadió hidruro de sodio (167 mg of 60 %p/p, 4.17 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se permitió la agitación durante 30 minutos. La reacción se volvió a enfriar a 0 °C y 2,4-dicloro-5,6-difluoro-7-metoxi-quinolina (1 mg, 3.79 mmol) (Intermediario A-11, Etapa 2) se añadió en forma de gotas como solución en THF (6 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos dio 4-benciloxi-2-cloro-5,6-difluoro-7-metoxi-quinolina (intermediario A-12, 496 mg, 39 %). ESI-MS *m/z* calc. 335.05, encontrada 336.2

$(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, *J*= 8.2, 6.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

Intermediario A-13

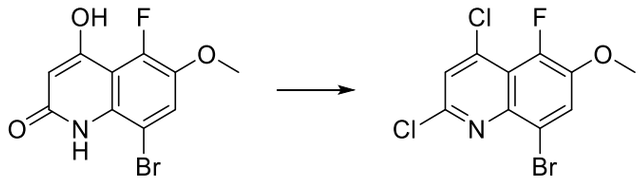
4-benciloxi-2-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina

Etapa 1: 8-bromo-5-fluoro-4-hidroxi-6-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona



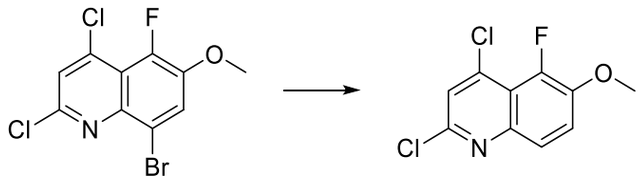
Un vial cargado con 2-bromo-5-fluoro-4-metoxi-anilina (3.2 g, 14.54 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (2.5 g, 17.35 mmol) se calentó (limpio) a 80 °C durante 16 horas para obtener ácido 3-(2-bromo-5-fluoro-4-metoxi-anilino)-3-oxo-propanoico. ESI-MS *m/z* calc. 304.97, encontrada 308.0 $(M+3)^+$. La mezcla de reacción se sometió al vacío mediante evaporación rotativa para eliminar cualquier acetona formada. Se añadió reactivo de Eaton (16 ml, 100.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se agitó durante 10 minutos. Se diluyó con agua y se filtraron los sólidos. El sólido se disolvió con hidróxido de sodio de 0.5 N y se lavó con tolueno (2x). El pH se ajustó a 3 con HCl concentrado para dar sólidos que se filtraron y suspendieron en ACN. El solvente se evaporó para obtener 8-bromo-5-fluoro-4-hidroxi-6-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona (1.69 g, 40 %). ESI-MS *m/z* calc. 286.96, encontrada 290.0 $(M+3)^+$.

Etapa 2: 8-bromo-2,4-dicloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina



Un matraz cargado con 8-bromo-5-fluoro-4-hidroxi-6-metoxi-1*H*-quinolin-2-ona (1.7 g, 5.92 mmol) y $POCl_3$ (5 ml, 53.64 mmol) se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron trozos de hielo al crudo. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 a 75 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar 8-bromo-2,4-dicloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina (627 mg, 32 %). ESI-MS *m/z* calc. 322.89, encontrada 325.90 $(M+3)^+$.

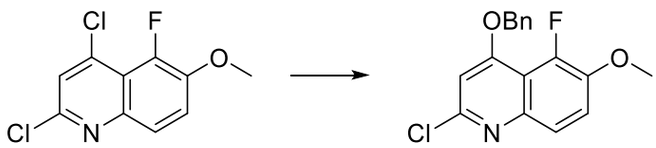
Etapa 3: 2,4-dicloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina



Un matraz cargado con 8-bromo-2,4-dicloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina (672 mg, 2.07 mmol) y Pd/C (200 mg de 10 %p/p, 0.19 mmol) se evacuó al vacío y se rellenó con nitrógeno. A esta se le

añadió etanol (10 ml) y Et_3N (600 µl, 4.31 mmol) y la mezcla de reacción se evacuó bajo nitrógeno (dos veces) y luego hidrógeno (dos veces). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno colocando un globo durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 1 a 30 % en hexano para obtener 2,4-dicloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina (179.5 mg, 34 %). ESI-MS *m/z* calc. 244.98, encontrada 246.0 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.03 (s, 3H).

Etapa 4: 4-benciloxi-2-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina (Intermediario A-13)

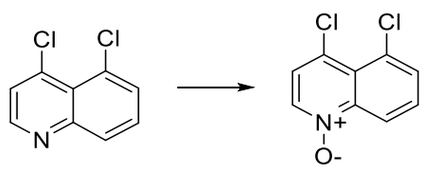


A una solución agitada de alcohol bencílico (80 µl, 0.77 mmol) en DMF (500 µl) a 0 °C bajo una corriente de nitrógeno se añadió hidruro de sodio (46 mg, 1.15 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se añadió lentamente a una solución de 2,4-dicloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina (190 mg, 0.74 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se inactivó con agua. La mezcla se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de un eluyente de gradiente de acetonitrilo al 30 al 70 % en agua que contenía ácido clorhídrico 5 mM para dar 4-benciloxi-2-cloro-5-fluoro-6-metoxi-quinolina (Intermediario A-13, 70.9 mg, 29 %). ESI-MS *m/z* calc. 317.06, encontrada 318.1 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.47 (d, *J*= 7.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

Intermediario A-14

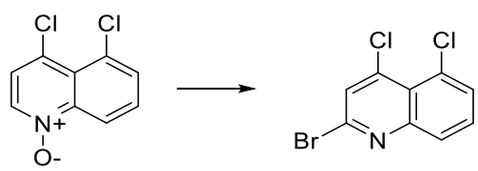
4-benciloxi-2-bromo-5-cloro-quinolina

Etapa 1: 4,5-dicloro-1-óxido-quinolin-1-io



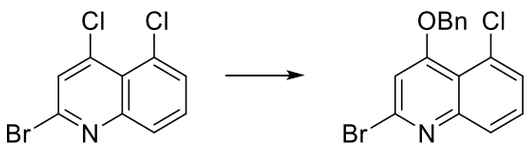
A un matraz cargado con 4,5-dicloroquinolina (500 mg, 2.52 mmol) en DCM (5 ml), se añadió *m*-CPBA (750 mg, 3.04 mmol), y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida al vacío para dar 4,5-dicloro-1-óxido-quinolin-1-io (530 mg, 98 %). ESI-MS *m/z* calc. 212.97, encontrada 214.07 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-bromo-4,5-dicloro-quinolina



A una solución de 4,5-dicloro-1-óxido-quinolin-1-io (260 mg, 1.21 mmol) en DCM (3.5 ml) se añadió tribromuro de fosforoilo (135 g, 0.47 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se neutralizó con carbonato de potasio. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó de 0 a 10 % de acetato de etilo en hexanos para obtener 2-bromo-4,5-dicloro-quinolina (160 mg, 48 %). ESI-MS *m/z* calc. 274.89, encontrada 278.0 $(M+3)^+$.

Etapa 3: 4-benciloxi-2-bromo-5-cloro-quinolina (intermediario A-14)

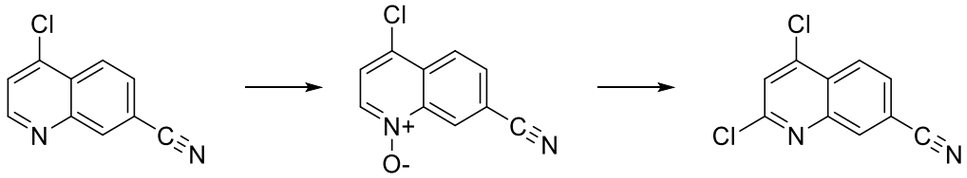


Un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora se cargó con DMF (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió alcohol bencílico (60 µl, 0.58 mmol) seguido de la adición de hidruro de sodio (26 mg de 60 % p/p, 0.65 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 2-bromo-4,5-dicloro-quinolina (160 mg, 0.57 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos para obtener 4-benciloxi-2-bromo-5-cloro-quinolina (Intermediario A-14, 32 mg, 16 %) ESI-MS *m/z* calc. 346.97, encontrada 350.1 $(M+3)^+$.

Intermediario A-15

4-benciloxi-2-cloro-quinolina-7-carbonitrilo

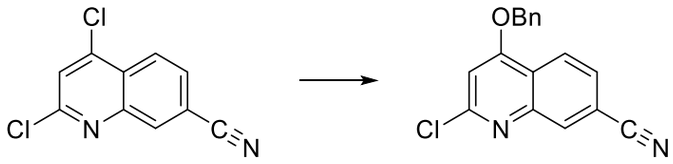
Etapa 1: 2,4-dicloroquinolina-7-carbonitrilo



Una solución de 4-cloroquinolina-7-carbonitrilo (1,000 mg, 5.30 mmol) en DCM (20 ml) se trató con ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (1.1 g, 6.37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla obtenida se inactivó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se evaporó al vacío para lograr 4-cloro-1-óxido-quinolin-1-um-7-carbonitrile (1.01 g, 93 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.12 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*= 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*= 6.6 Hz, 1H). El intermediario obtenido se trató con $POCl_3$ (7 ml, 75.10 mmol) y se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con hielo. La capa acuosa se extrajo con DCM y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 2,4-dicloroquinolina-7-

carbonitrilo (914 mg, 77 %). ESI-MS *m/z* calc. 221.98, encontrada 223.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.39 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*= 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H).

Etapa 2: 4-benciloxi-2-cloro-quinolina-7-carbonitrilo (intermediario A-15)

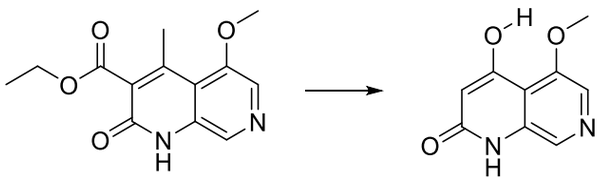


A una suspensión de hidruro de sodio (84 mg de 60 % p/p, 2.100 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió una solución de 2,4-dicloroquinolina-7-carbonitrilo (300 mg, 1.34 mmol) y alcohol bencílico (196 mg, 1.81 mmol) en forma de gotas a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se concentró y se lavó con metanol para obtener 2-benciloxi-4-cloro-quinolina-7-carbonitrilo (190 mg, 48 %). ESI-MS *m/z* calc. 294.05, encontrada 295.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.24 - 8.18 (m, 2H), 7.63 (dd, *J*= 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.54 (s, 2H). El filtrado se evaporó y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) mediante el uso de ACN del 1 al 99 % en agua (modificador de HCl) para dar 4-benciloxi-2-cloro-quinolina-7-carbonitrilo (intermediario A-15, 34.7 mg, 9 %). ESI-MS *m/z* calc. 294.05, encontrada 295.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.32 - 8.27 (m, 2H), 7.66 (dd, *J*= 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 5.31 (s, 2H).

Intermediario A-16

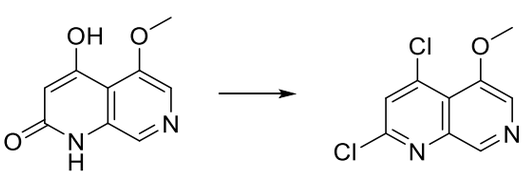
4-benciloxi-2-cloro-5-metoxi-1,7-naftiridina

Etapa 1: 4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-1,7-naftiridina-2-ona



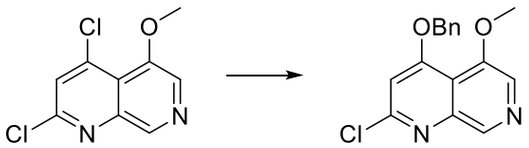
Se añadió a 5-metoxi-4-metil-2-oxo-1*H*-1,7-naftiridina-3-carboxilato de estilo (4.44 g, 16.93 mmol) en agua (66 ml), ácido clorhídrico (37 % en agua) (802.13 g, 22 ml de 37 % p/p, 8.14 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a presión reducida para permitirse 4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-1,7-naftiridina-2-ona (3.25 g, 100 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 192.05, encontrada 193.06 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6-D6) δ (ppm) 11.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

Etapa 2: 2,4-dicloro-5-metoxi-1,7-naftiridina



Al oxicloruro de fósforo (65.8 g, 40 ml, 429.14 mmol) se añadió 4-hidroxi-5-metoxi-1*H*-1,7-naftiridina-2-ona (2.75 g, 14.31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El crudo se vertió en una solución de carbonato de sodio saturado enfriada con hielo (50 ml), se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar 2,4-dicloro-5-metoxi-1,7-naftiridina (3.27 g, 100 %) como un aceite marrón oscuro. ESI-MS *m/z* calc. 227.9, encontrada 229.0 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 4-benciloxi-2-cloro-5-metoxi-1,7-naftiridina (Intermediario A-16)

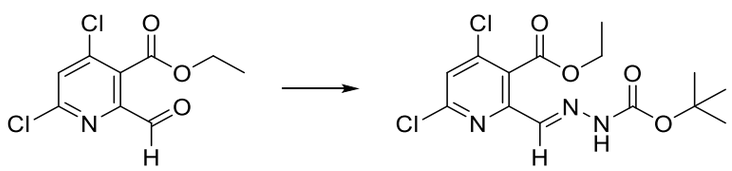


Al alcohol bencílico (522.50 mg, 0.5 ml, 4.83 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C bajo argón se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (200 mg, 60 % p/p, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se enfrió a -40 °C, luego se añadió 2,4-dicloro-5-metoxi-1,7-naftiridina (1 g, 4.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas, se calentó a -20 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora y a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a -10 °C, se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado (10 ml) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml) y después se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo se trituró con acetato de etilo (20 ml) y el sólido se recogió por filtración que después del secado dio 4-benciloxi-2-cloro-5-metoxi-1,7-naftiridina (Intermediario A-16, 650 mg, 49 %). ESI-MS *m/z* calc. 300.06, encontrada 301.02 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.98 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.03 (s, 3H)

Intermediario A-17

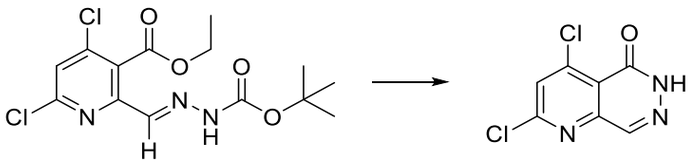
4-benciloxi-2-cloro-pirido[2,3-d]piridazin-5-ol

Etapa 1: etilo 2-[(E)-(*terc*-butoxicarbonilhidrazono)metil]-4,6-dicloro-piridina-3-carboxilato



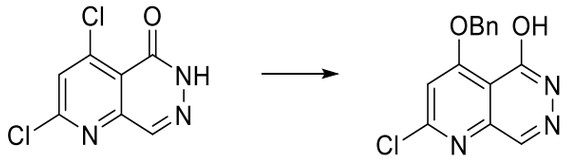
En un vial de reacción, se disolvió 4,6-dicloro-2-formil-piridina-3-carboxilato de etilo (2 g, 8.06 mmol) en dioxano (30 ml). Se añadió N-aminocarbamato de *terc*-butilo (1.28 g, 9.69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 50 % en gradiente de hexanos para obtener 2-[(E)-(*terc*-butoxicarbonilhidrazono)metil]-4,6-dicloro-piridina-3-carboxilato de etilo (2.9 g, 99 %) como un blanco sólido. ESI-MS *m/z* calc. 361.06, encontrada 362.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2,4-dicloro-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona



2-[(E)-(*terc*-butoxicarbonilhidrazono)metil]-4,6-dicloro-piridina-3-carboxilato de etilo (765 mg, 2.11 mmol) en DCM (7 ml) se mezcló con TFA (1 ml, 12.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en hexanos para obtener 2,4-dicloro-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona (361 mg, 79 %). ESI-MS *m/z* calc. 214.96, encontrada 216.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.06 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

Etapa 3: 4-benciloxi-2-cloro-pirido[2,3-d]piridazin-5-ol (Intermediario A-17)

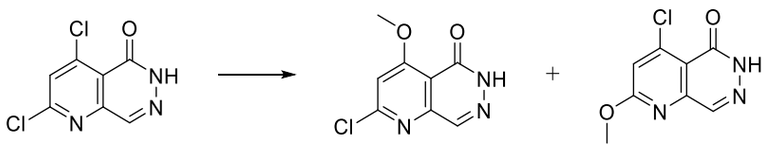


Un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora se cargó con THF (1.5 ml), alcohol bencílico (178 µl, 1.72 mmol) seguido de la adición de hidruro de sodio (90 mg de 60 % p/p, 2.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C y se añadió 2,4-dicloro-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona (370 mg, 1.71 mmol) como solución en THF (500 µl) y DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 50 % en hexanos para obtener 4-benciloxi-2-cloro-pirido[2,3-d]piridazin-5-ol (Intermediario A-17, 80 mg, 16 %) ESI-MS *m/z* calc. 287.05, encontrada 288.1 $(M+1)^+$.

Intermediario A-18

4-cloro-2-metoxi-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona

Etapa 1: 4-cloro-2-metoxi-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona (Intermediario A-18)

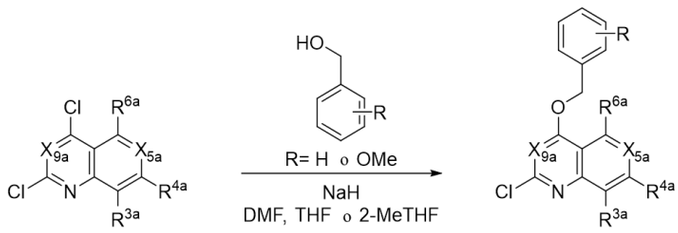


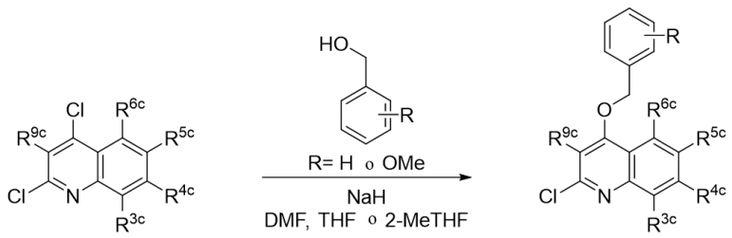
A una suspensión de 2,4-dicloro-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona (600 mg, 2.77 mmol) en metanol (18 ml) se le añadió metóxido de sodio (25 % p/p en metanol) (600 mg, 25 % p/p, 2.77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida para dar una mezcla de 4-cloro-2-metoxi-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona (Intermediario A-18, 774 mg, 46 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,13 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,98 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 211.01, encontrada 212.02 $(M+1)^+$ y 2-cloro-4-metoxi-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-

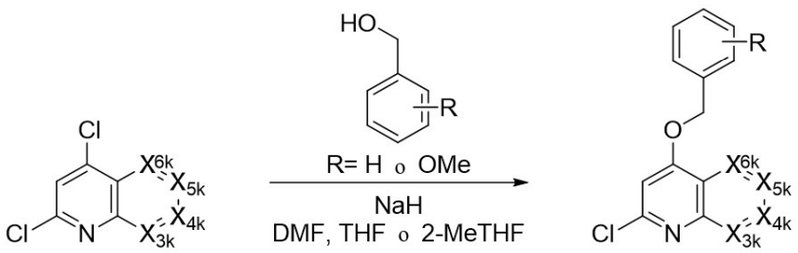
5-ona (774 mg, 46 %) se ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.15 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.98 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 211.01, encontró 212.0 $(M+1)^+$.

Intermediarios A-19 a A-36

Procedimiento general para la síntesis de Intermediarios A-19 a A-36

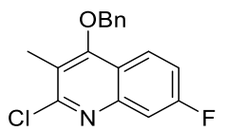
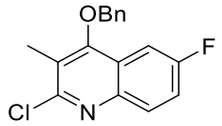


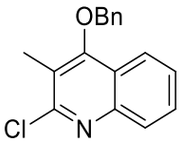
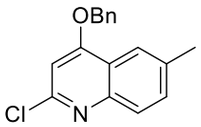
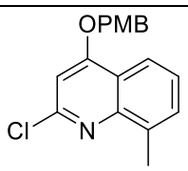
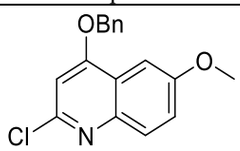
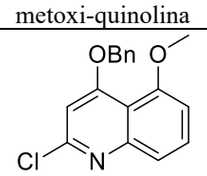
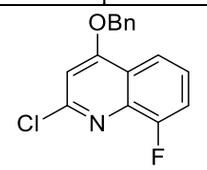
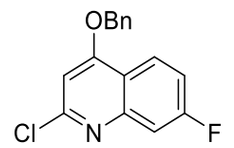
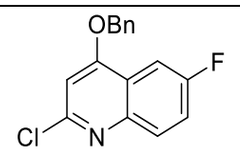


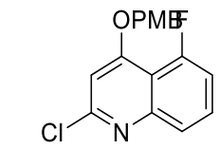
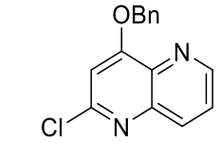
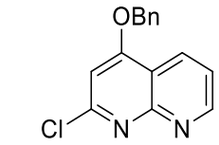
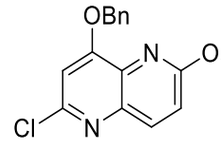
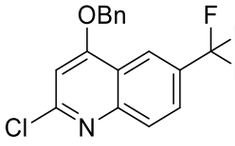
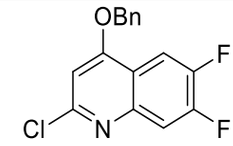
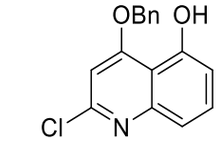
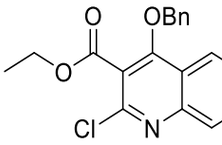


Los intermediarios A-19 a A-36 (ver la Tabla 1) se prepararon mediante el uso de procedimiento y la dicloro-piridina adecuados análogos al encontrado en el Intermediario A-1, Etapa 1. Las dicloro-piridinas se obtuvieron de fuentes comerciales. Se puede usar alcohol bencílico o alcohol bencílico 2-Metoxi. DMF, THF o 2-Me THF pueden usarse como solventes apropiados.

Tabla 1.

Intermediario	**Nombre del compuesto**	**LC/MS (*m/z* calc.); Encontrada $[M+H]^+$**	**NMR (desplazamientos en ppm)**
Intermediario A-19	 4-benciloxi-2-cloro-7-fluoro-3-metil-quinolina	301.07; 302.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.08 (dd, *J*= 9.2, 6.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*= 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (td, *J*= 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -109.14 (td, *J*= 9.3, 6.0 Hz, 1F).
Intermediario A-20	 4-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-3-metil-quinolina	301.07 302.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.01 (dd, *J*= 9.1, 5.2 Hz, 1H), 7.68 (td, *J*= 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*= 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 2.39 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -111.96 (td, *J*= 8.8, 5.0 Hz, 1F).

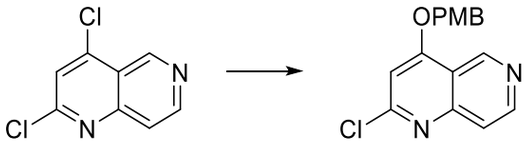
Intermediario	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.); Encontrada $[M+H]^+$	NMR (desplazamientos en ppm)
Intermediario A-21	 4-benciloxi-2-cloro-3-metil-quinolina	283.08 284.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.04 (dd, *J*= 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*= 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J*= 8.4, 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-22	 4-benciloxi-2-cloro-6-metil-quinolina	283.08 284.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 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-23	 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-8-metil-quinolina	313.09 314.3	-
Intermediario A-24	 4-benciloxi-2-cloro-6-metoxi-quinolina	299.07 300.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 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-25	 4-benciloxi-2-cloro-5-metoxi-quinolina	299.07 301.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 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-26	 4-benciloxi-2-cloro-8-fluoro-quinolina	287.05 288.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.04 - 7.91 (m, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 7H), 6.88 (s, 1H), 5.29 (s, 2H).
Intermediario A-27	 4-benciloxi-cloro-7-fluoro-quinolina	287.05 288.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 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 (ppm) -107.64 - -108.00 (m, 1F).
Intermediario A-28	 4-benciloxi-2-cloro-6-fluoro-quinolina	287.05 288.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 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 (ppm) -112.82 - -113.06 (m, 1F).

Intermediario	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.); Encontrada $[M+H]^+$	NMR (desplazamientos en ppm)
Intermediario A-29	 2-cloro-5-fluoro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]quinolina	317.06 316,0 $(M-1)^-$	1*H*-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 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). ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -110.1 (s, 1F).
Intermediario A-30	 4-benciloxi-2-cloro-1,5-naftiridina	270.06 271.0	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 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-31	 4-benciloxi-2-cloro-1,8-naftiridina	270.06 271.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 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-32	 4-benciloxi-2-cloro-6-metoxi-1,5-naftiridina	300.07 301.1	-
Intermediario A-33	 4-benciloxi-2-cloro-6-(trifluorometil)quinolina	337.05 338.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.38 (s, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.50 (s, 2H).
Intermediario A-34	 4-ben iloxi-2-cloro-6,7-difluoro-quinolina	305.05 306.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.00 (dd, *J*= 11.0, 8.7 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J*= 11.6, 7.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.46 (s, 2H).
Intermediario A-35	 4-benciloxi-2-cloro-quinolin-5-ol	285.06 286.05	-
Intermediario A-36	 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina-3-carboxilato de etilo	342.07 343.02	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.51-7.33 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 4.50 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Intermediario A-37

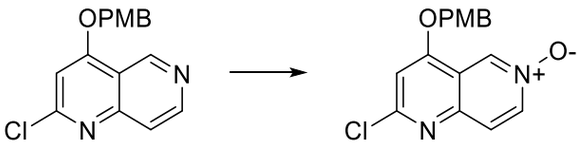
2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo

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



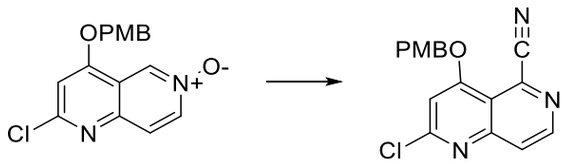
A una mezcla a 0 °C de 2,4-dicloro-1,6-naftiridina (3.29 g, 16.5 mmol) y (4-metoxifenil)metanol (2,28 g, 2.05 ml, 16.47 mmol) en DMF (33 ml) y 2-MeTHF (33 ml) se añadió hidruro de sodio (715 mg, 60 % en aceite mineral, 17.88 mmol) por porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó 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 con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (5-100 % de acetato de etilo/heptanos) proporcionó 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)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 (ppm) 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-óxido-1,6-naftiridin-6-io



Una solución de 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,6-naftiridina (5 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-óxido-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 (ppm) 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-naftiridina-5-carbonitrilo



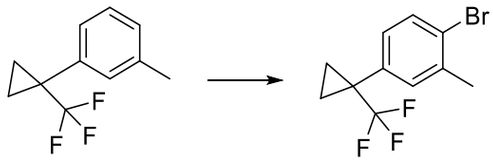
A una solución de 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (6.1 g, 19.3 mmol) en DCM (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió cianuro de trimetilsililo (6.8 ml, 51 mmol), seguido de la adición de TEA (8 ml, 57.4 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/DCM) proporcionó 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,6-naftiridina-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).

Ejemplo 2- Preparación de intermediarios B-1 a B-98

Intermediario B-1

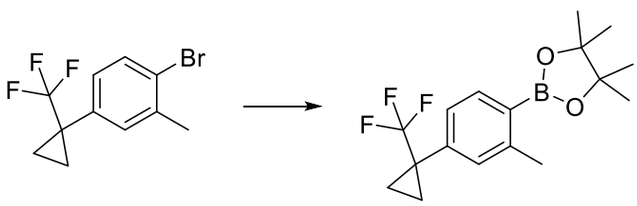
4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-bromo-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benceno



Bajo una atmósfera inerte, se colocó ácido acético (10 ml) en un matraz de 50 ml y se añadió 1-metil-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benceno (1 g, 5 mmol). Luego, se añadió bromo (310 µl, 6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 15 ~ 20 °C. La mezcla de reacción se añadió sobre hielo y se agitó durante 20 minutos. Se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (3x), seguido de lavado con agua (2x). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en hexanos para obtener 1-bromo-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benceno (1.12 g, 80 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.49 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*= 8.3, 2.3 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.36 - 1.31 (m, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 2H).

Etapa 2: 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-1)



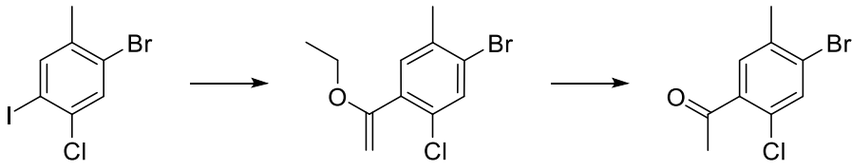
Un vial de microondas cargado con 1-bromo-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benceno (3.1 g, 11.11 mmol), bis(pinacolato)diboro (8.7 g, 34.26 mmol), acetato de potasio (2.3 g, 23.20 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$·DCM (910 mg, 1.11 mmol) y dioxano (30 ml) se desgasificaron bajo nitrógeno, se sellaron y calentaron a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite, el solvente se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos para obtener 4,4,5,5-tetrametil-

2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-1, 2.86 g, 79 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.74 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.36 - 1.30 (m, 14H), 1.04 - 0.98 (m, 2H).

Intermediario B-2

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)etan-1-ona



A un vial de microondas que contiene una solución de 1-bromo-5-cloro-4-iodo-2-metil-benceno (21 g, 63.37 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (21.4 ml, 63.34 mmol) en dioxano (105 ml) se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2.25 g, 3.21 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 30-60 segundos, se selló y se calentó a 100 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 1-bromo-5-cloro-4-(1-etoxivinil)-2-metil-benceno. ESI-MS *m/z* calc. 273.98, encontrada 277.07 $(M+2)^+$. El intermediario se tomó en THF (100 ml) y se añadió HCl (95 ml de 1 M, 95 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 15 % en hexanos para obtener 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)etan-1-ona (12.62 g, 80 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 245.94, encontrada 248.95 $(M+3)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

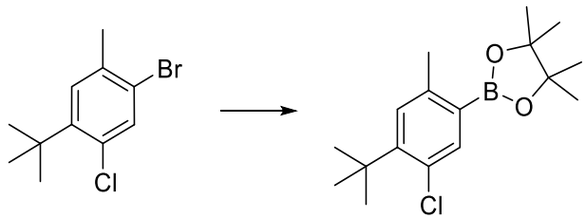
Etapa 2: 1-bromo-4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-benceno



A una solución de tetraclorotitanio en tolueno (50 ml de 1 M, 50 mmol) en DCM (35 ml) a -40 °C se añadió dimetilzinc en tolueno (33 ml de 2 M, 66 mmol) manteniendo lentamente la temperatura por debajo de -40 °C (temperatura interna). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 30 min y luego se añadió una solución de 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)etanona (6.3 g, 25.45 mmol) en DCM (10 ml) en forma de gotas, manteniendo la temperatura interna por debajo de -40 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó vertiéndola lentamente en hielo y solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado y luego se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío.* El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos

para obtener 1-bromo-4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-benceno (5.8 g, 87 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.60 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-2)

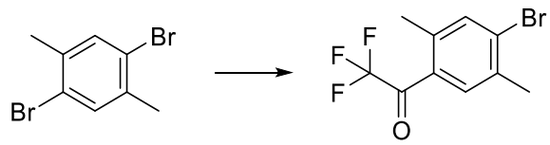


Una solución de 1-bromo-4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-benceno (4.49 g, 17.2 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se esparció con nitrógeno durante 20 min y luego bis(pinacolato)diboro (5.7 g, 22.5 mmol), acetato de potasio (5.0 g, 51 mmol) y $PdCl_2$ (dppf). Se añadió DCM (1.4 g, 1.7 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 100 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y bis(pinacolato)diboro (1.9 g, 7.5 mmol) y $PdCl_2$(dppf) adicionales. Se añadió DCM (500 mg, 0.612 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min y luego se agitó a 105 °C durante 2 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se añadió MTBE (50 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en heptanos. El material resultante se trituró en metanol (15 ml) y se filtró. El sólido se enjuagó con metanol frío (5 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-2, 3.75 g, 71 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.71 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.33 (s, 12H). ESI-MS *m/z* calc. 308.17, encontrada 309.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B-3

2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

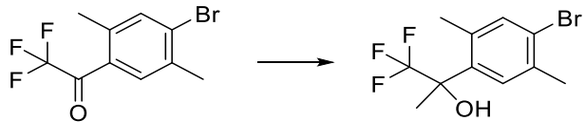
Etapa 1: 1-(4-bromo-2,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona



A una solución de 1,4-dibromo-2,5-dimetil-benceno (9.5 g, 36 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) enfriado a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió *n-BuLi* (2.5 M en hexanos) (16 ml de 2.5 M, 40 mmol) en forma de gotas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -74 °C durante 40 minutos. Se añadió etilo 2,2,2-trifluoroacetato (5.73 g, 4.8 ml, 40.34 mmol) en forma de gotas durante 15 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a -74 °C. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente añadiendo en forma de gotas una mezcla de ácido clorhídrico (8.9 ml de 37 % p/v, 90 mmol) y etanol (6 ml) previamente enfriado a -78 °C. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice mediante el uso de heptanos al 100 % para proporcionar 1-(4-bromo-

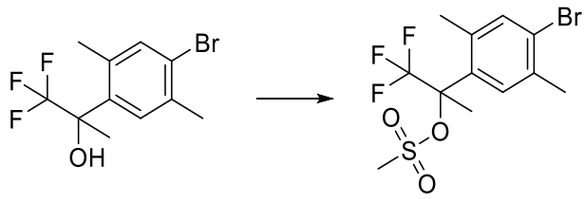
2,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (8.55 g, 79 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -71.21 (s, 3F).

Etapa 2: 2-(4-bromo-2,5-dimetil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol



A una solución de 1-(4-bromo-2,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (945 mg, 3.36 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) enfriado a 0 °C se añadió lentamente una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3.3 ml de 3 M, 9.9 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con agua, luego con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en heptanos proporcionó 2-(4-bromo-2,5-dimetil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (812 mg, 78 %). ESI-MS *m/z* calc. 296, encontrada 279.0 $(M-17)^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 1H) 1.87 - 1.84 (m, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -80.01 (s, 3F).

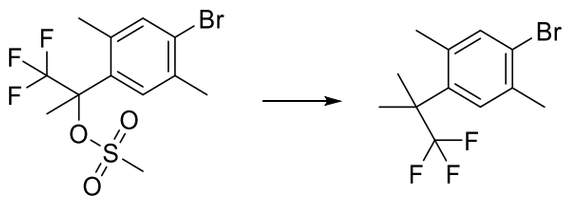
Etapa 3: [1-(4-bromo-2,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil] metanosulfonato



Se añadió una solución de 2-(4-bromo-2,5-dimetil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (2 g, 6.32 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) en forma de gotas a temperatura ambiente a una suspensión de hidruro de sodio en aceite mineral (770 mg, 60 % p/p, 19.25 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (2.22 g, 1.5 ml, 19.38 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) en forma de gotas. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 90 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera se secaron con sulfato de anhidro de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se dividió entre acetonitrilo (100 ml) y heptanos (100 ml) y la capa de heptano se extrajo con acetonitrilo (50 ml). Las capas de acetonitrilo combinadas se concentraron a presión reducida para dar [1-(4-bromo-2,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil] metanosulfonato crudo (2.75 g, 96 %). ESI-MS *m/z* calc. 373.98, encontrada 279.2 $(M-95)^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

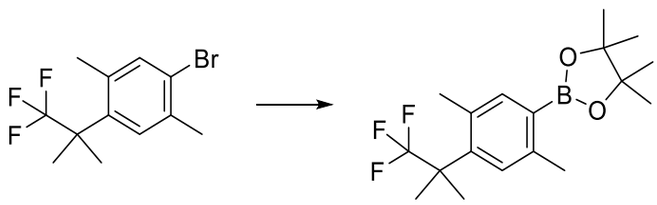
(ppm) 7.43 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (d, J = 0.7 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -79.08 (s, 3F).

Etapa 4: 1-bromo-2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno



A una solución de [1-(4-bromo-2,5-dimetil-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil] metanosulfonato (2.75 g, 6.08 mmol) en DCM (40 ml) enfriado a 0 °C se añadió en forma de gotas una solución de trimetilaluminio (2 M en hexanos) (8.2 ml de 2 M, 16.4 mmol) durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con solución de bicarbonato de sodio saturado (60 ml) y se dividió entre salmuera (60 ml) y DCM (60 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de heptanos para proporcionar 1-bromo-2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno (1.48 g, 79 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.35 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.67 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -75.18 (s, 3F).

Etapa 5: 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-3)

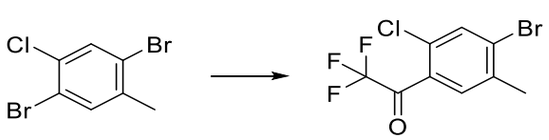


2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-3) se preparó a partir de 1-bromo-2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 342.19, encontrada 343.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.42 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.65 (s, 6H), 1.29 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -73.86 (s, 3F).

Intermediario B-4

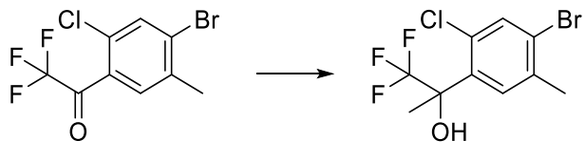
2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona



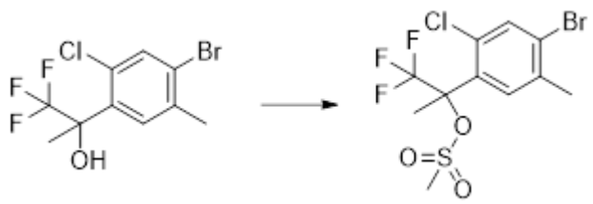
A una solución agitada de 1,4-dibromo-2-cloro-5-metil-benceno (10.0 g, 35.2 mmol) en éter dietílico (200 ml) se añadió una solución de *n*-BuLi (14 ml of 2.5 M en hexanos, 35 mmol) a -78 °C. La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 40 minutos y luego se añadió una solución de trifluoroacetato de metilo (4.5 g, 3.5 ml, 35 mmol) en éter dietílico (25 ml) en forma de gotas. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 40 min. Se añadió una mezcla 3:2 de ácido clorhídrico concentrado y etanol (50 ml) en forma de gotas para inactivar la reacción a -78 °C. La fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de DCM de 0 a 10 % en heptanos proporcionó 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (8.2 g, 73 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol



A una solución agitada de 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (1.52 g, 5.04 mmol) en THF (25 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (5.0 ml, 3 M en éter dietílico, 15 mmol) en forma de gotas a 0 °C. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C y se inactivó en forma de gotas con agua (10 ml) seguido de cloruro acuoso de amonio saturado (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, acetato de etilo/heptanos al 0-5 %) proporcionó 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (1.27 g, 77 %).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.61 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 315.95, encontrada 299.2 $(M-17)^+$.

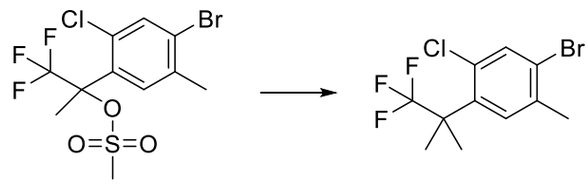
Etapa 3: [1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil] metanosulfonato



A una solución de 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (100 mg, 0,284 mmol) y trietilamina (51 mg, 70 µl, 0.50 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (52 mg, 35 µl, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió una segunda porción de cloruro de metanosulfonilo (52 mg, 35 µl, 0.45 mmol) y trietilamina (51 mg, 70 µl, 0.50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (15 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml) y salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar [1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2,2-

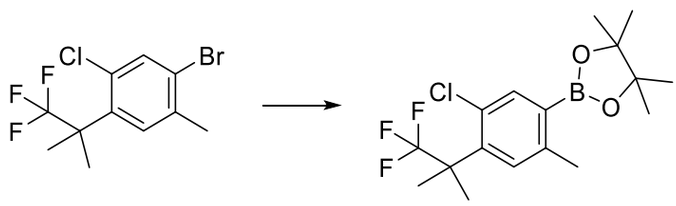
trifluoro-1-metil-etil] metanosulfonato (140 mg, 100 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.42 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -78.82 (s, 3F).

Etapa 4: 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno



Una solución agitada de [1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil] metanosulfonato (1.52 g, 3.77 mmol) en diclorometano (22 ml) a 0 °C se trató en forma de gotas con una solución de trimetilaluminio (5.6 ml de 2 M en tolueno, 11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó lentamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se dividió entre salmuera (20 ml) y DCM (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, acetato de etilo/heptanos al 0-5 %) proporcionó 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno (928 mg, 75 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.59 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.75 (s, 6H).

Etapa 5: 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-4)

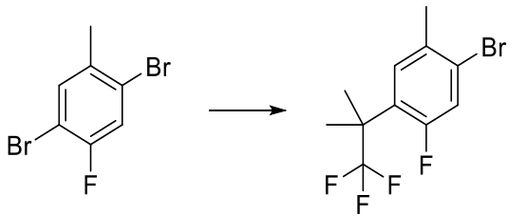


A una solución agitada de 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno (925 mg, 2.93 mmol) en 1,4-dioxano (5.5 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (893 mg, 3.52 mmol) y acetato de potasio (863 mg, 8.79 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y luego con $PdCl_2$(dppf). Se añadió DCM (240 mg, 0.294 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, después se selló y se calentó a 120 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y la torta de filtración se enjuagó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice mediante el uso de heptanos proporcionó 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-4, 769 mg, 69 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.77 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.75 (s, 6H), 1.34 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -73.72 (s, 3F). ESI-MS *m/z* calc. 362.14, encontrada 363.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B-5

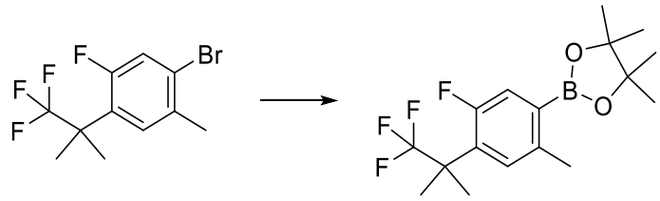
2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-bromo-5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno



Se preparó 1-bromo-5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno a partir de 1,4-dibromo-2-fluoro-5-metil-benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B-4 (Etapa 1 a la etapa 4), comenzando con 1,4-dibromo-2-fluoro-5-metil-benceno. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.30 - 7.23 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.63 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -76.09 (d, *J* = 13.6 Hz, 3F), -108.70 - -108.90 (m, 1F).

Etapa 2: 2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-5)

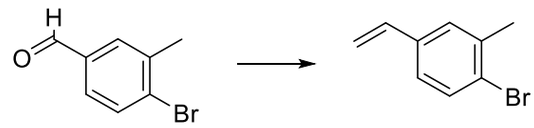


Se preparó 2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-5) a partir de 1-bromo-5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en la etapa intermedia B-1, Etapa 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.30 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -74.93 (d, *J* = 15.0 Hz, 3F), -113.06 -113.23 (m, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 346.17, encontrada 347.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B-6

2-[4-(3,3-dufluorociclobutil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

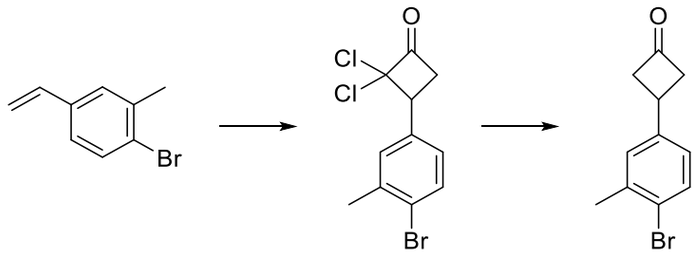
Etapa 1: 1-bromo-2-metil-4-vinil-benceno



A una solución de bromuro de metilo(trifenil)fosfonio (14.5 g, 40.59 mmol) en THF (100 ml) se añadió *n*-BuLi (16 ml de 2.5 M, 40 mmol) en forma de gotas y se agitó durante 90 minutos bajo una corriente de nitrógeno a 0 °C. Se añadió 4-bromo-3-metil-benzaldehído (5 g, 25.12 mmol) en THF (10 ml) a -20 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción calentó a temperatura ambiente y se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel

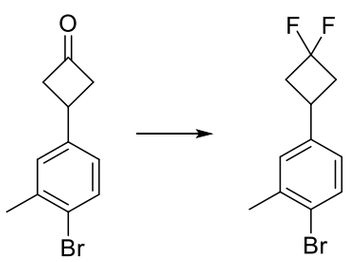
de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 30 % en hexanos dio 1-bromo-2-metil-4-vinil-benceno (2.1 g, 42 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.47 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J*= 2.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*= 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J*= 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.73 (dd, *J*= 17.6, 0.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J*= 10.9, 0.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

Etapa 2: 3-(4-bromo-3-metil-fenil)ciclobutanona



A una suspensión agitada de cobre-zinc activado (3.5 g, 27.14 mmol) y 1-bromo-2-metil-4-vinil-benceno (2.1 g, 10.66 mmol) en éter seco (30 ml) se añadió en forma de gotas a través de un embudo de adición, una solución de cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (2.4 ml, 21.50 mmol) y $POCl_3$ (2 ml, 21.46 mmol) en éter (15 ml). La suspensión se agitó durante la noche en reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se inactivó vertiendo lentamente en el agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío* para obtener 3-(4-bromo-3-metil-fenil)-2,2-dicloro-ciclobutanona, que se disolvió en ácido acético (7 ml). El zinc (3.15 g, 48.16 mmol) se añadió lentamente por porción, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido del calentamiento a 115 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo, se filtró por celite y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante elución con acetato de etilo de 0 a 25 % en heptanos seguido de una segunda purificación mediante HPLC preparativa (C_{18}) mediante el uso de ACN de 1 al 70 % en agua (modificador de HCl) para obtener 3-(4-bromo-3-metil-fenil)ciclobutanona (620 mg, 24 %) ESI-MS *m/z* calc. 237.99, encontrada 240.95 $(M+3)^+$.

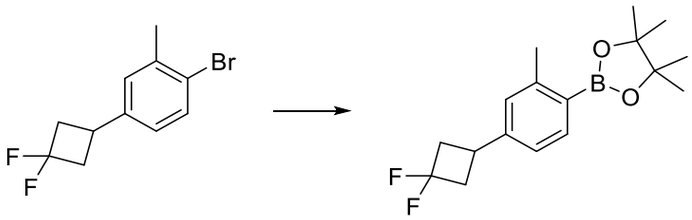
Etapa 3: 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutilo)-2-metil-benceno



Una solución de 3-(4-bromo-3-metil-fenil)ciclobutanona (620 mg, 2.59 mmol) en DCM (15 ml) se enfrió a -70 °C (temperatura externa) y se añadió lentamente DAST (2 ml, 15.14 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Se añadió 1 N hidróxido de sodio (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se añadió DCM y las capas se separaron. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice

mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos proporcionó 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metil-benceno (400 mg, 59 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.48 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J*= 8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.38-3.24 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 2H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

Etapa 4: 2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-6)

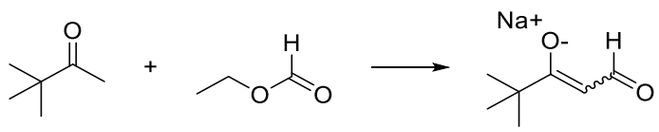


Se preparó 2-[4-(3,3-difluorociclobutilo)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-6) a partir de 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutilo)-2-metil-benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2 y mediante el uso de $Pd(dppf)Cl_2$ DCM como un catalizador. ESI-MS *m/z* calc. 308.18, encontrada 309.17 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 3.41-3.27 (m, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

Intermediario B-7

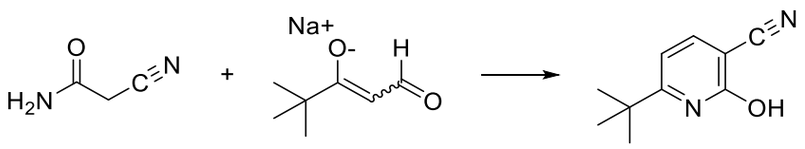
2-*terc*-butil-3,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Etapa1: 4,4-dimetil-1-oxo-pent-2-en-3-olato de sodio



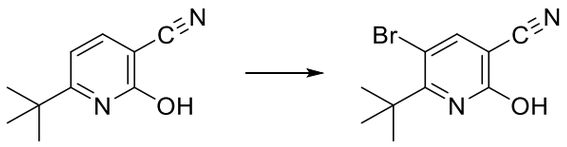
A una suspensión de hidruro de sodio en aceite mineral (8.4 g, 60 % p/p, 210.02 mmol) en éter dietílico (120 ml) a 0 °C se añadió una solución de 3,3-dimetilbutan-2-ona (20.83 g, 26 ml, 207.93 mmol) y formato etílico (15.47 g, 16.8 ml, 208.87 mmol) en éter dietílico (30 ml) en forma de gotas durante 35 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó con éter dietílico (250 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos, se filtró, se enjuagó con éter dietílico (2 x 500 ml) y se secó al aire para dar una mezcla cruda de 3.7:1 del isómero Z/E de sodio 4,4-dimetil-1-oxo-pent-2-en-3-olato, (16.05 g, 49 %) como un sólido blanquecino. Isómero mayor: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.05 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H). Isómero menor: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.01 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 150.06, encontrada 129.0 $(M-21)^+$.

Etapa 2: 6-*terc*-butilo-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo



Se añadió una solución de acetato de piperidina (8.85 g, 60.95 mmol) en agua (6.1 ml) a una solución de 4,4-dimetil-1-oxo-pent-2-en-3-olato de sodio (16.05 g, 101.55 mmol) y 2-cianoacetamida (8.54 g, 101.57 mmol) en agua (85 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó (pH 4) con ácido acético glacial. El precipitado resultante se filtró, se enjuagó con agua (3 x 500 ml) y se secó bajo alto vacío para dar 6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (10.9 g, 61 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 176.09, encontrada 177.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.18 (br s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.24 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 176.09, encontrada 177.2 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 5-bromo-6-*terc*-butilo-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo



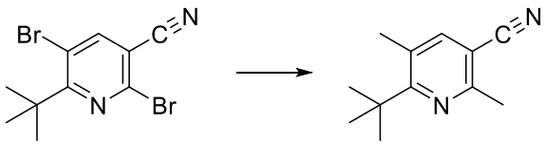
Una solución de 6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (430 mg, 2.44 mmol) y NBS (651 mg, 3.66 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (5 ml) se agitó al reflujo durante 2.5 h. Después de que se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de metanol de 0 a 10 % en DCM para proporcionar 5-bromo-6–*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (480 mg, 77 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 254.0, encontrada 255.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.37 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 4: 2,5-dibromo-6-*terc*-butil-piridina-3-carbonitrilo



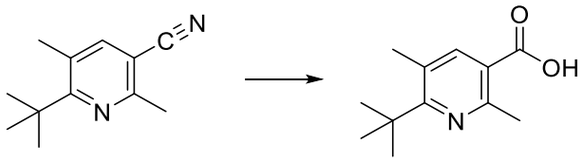
A una suspensión agitada de 5-bromo-6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (16.11 g, 61.76 mmol) en tolueno (200 ml) se añadió oxibromuro de fósforo (26.6 g, 92.79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (800 ml) y se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y salmuera (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en heptanos para lograr 2,5-dibromo-6-*terc*-butil-piridina-3-carbonitrilo (15.44 g, 79 %) como un sólido naranja. ESI-MS *m/z* calc. 254.01, encontrada 255.0 $(M+1)^+$.

Etapa 5: 6-*terc*-butil-2,5-dimetil-piridina-3-carbonitrilo



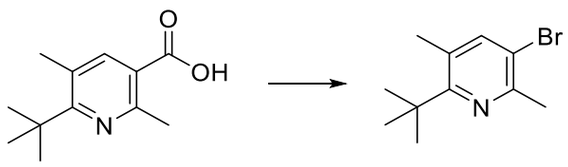
Una suspensión de 2,5-dibromo-6-*terc*-butil-piridina-3-carbonitrilo (2 g, 6.28 mmol), trimetilboroxina (2.42 g, 2.7 ml, 19.31 mmol) y carbonato de potasio (5.21 g, 37.7 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min, se agregó $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DCM$ (515 mg, 0.63 mmol) a la mezcla de reacción y se purgó con nitrógeno por 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se enjuagó con metanol (150 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de 0 a 100 % de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0.1 % como modificador para proporcionar 6-*terc*-butil-2,5-dimetil-piridina-3-carbonitrilo (841 mg, 71 %). ESI-MS *m/z* calc. 188.13, encontrada 189.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.93 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Etapa 6: ácido 6-*terc*-butil-2,5-dimetil-pirazina-3-carboxílico



A una solución de 6-*terc*-butil-2,5-dimetil-pirazina-3-carbonitrilo (840 mg, 4.46 mmol) en etanol (10 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (5 ml de 10 M, 50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se eliminó a presión reducida. Se añadió una solución acuosa de 6 M HCl (pH 7). La mezcla acuosa se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con MTBE 2-MeTHF (10 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 5 a 45 % en agua con ácido fórmico al 0.1 % para proporcionar ácido 6-*terc*-butil-2,5-dimetil-5-piridin-3-carboxílico (851 mg, 92 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 207.13, encontrada 208.2 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.97 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

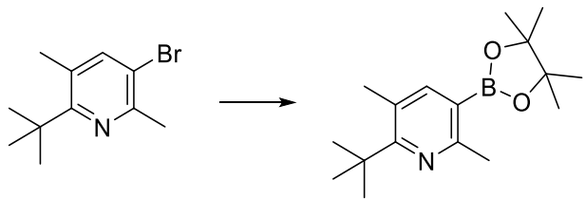
Etapa 7: 5-bromo-2-*terc*-butil-3,6-dimetil-piridina



Una suspensión de ácido 6-*terc*-butil-2,5-dimetil-piridina-3-carboxílico (5.62 g, 27.09 mmol), tribromuro de tetrabutilamonio (39.9 g, 82.75 mmol) y fosfato de potasio (5.86 g, 27.61 mmol) en acetonitrilo (120 ml) se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 48 horas seguido de agitar durante 72 horas a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con acetonitrilo (200 ml) y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en heptanos para lograr 5-bromo-2-*terc*-butil-3,6-dimetil-piridina (3.91 g, 59 %). ESI-MS *m/z* calc. 241.05, encontrada 242.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.47 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 241.0466, encontrada 242.1 $(M+1)^+$.

Etapa 8: 2-*terc*-butil-3,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-7)

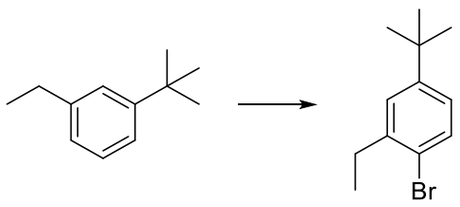


Se preparó 2-*terc*-butil-3,6-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-7) a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-3,6-dimetil-piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.68 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.34 (s, 12H).

Intermediario B-8

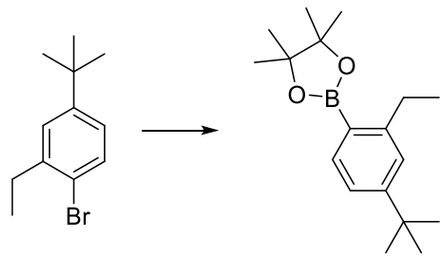
2-(4-*terc*-butil-2-etil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-bromo-4-*terc*-butil-2-etil-benceno



Bajo una atmósfera inerte, se colocó ácido acético (10 ml) en un matraz de 50 ml y se añadió 1-*terc*-butil-3-etil-benceno (1 g, 6.16 mmol) seguido de la adición de bromo (385 µl, 7.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se agitó durante 20 minutos. Se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (3x), seguido de lavado con agua (2x). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en hexanos para obtener 1-bromo-4-*terc*-butil-2-etil-benceno (1.2 g, 81 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.43 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*= 8.4, 2.5 Hz, 1H), 2.75 (q, *J*= 7.5 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.23 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H).

Etapa 2: 2-(4-*terc*-butil-2-etil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-8)

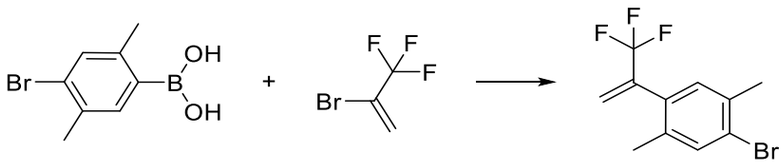


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-2-etil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-8, 852 mg, 59 %) a partir de 1-bromo-4-*terc*-butil-2-etil-benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 288.23, encontrada 289.26 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.21 (d, *J*= 1.6 Hz, 2H), 2.91 (q, *J*= 7.5 Hz, 2H), 1.32 (d, *J*= 1.0 Hz, 12H), 1.31 (s, 9H), 1.20 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H).

Intermediario B-9

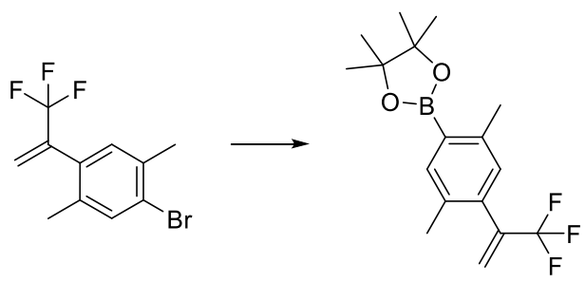
2-[2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-bromo-2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]benceno



Bajo una atmósfera de nitrógeno (ácido 4-bromo-2,5-dimetil-fenil)borónico (2.2 g, 9.61 mmol), 2-bromo-3,3,3-trifluoro-prop-1-eno (3, g, 17.15 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (340 mg, 0.48 mmol), carbonato de potasio (5.3 g, 38.35 mmol) y THF (8 ml) se añadió sucesivamente vial de microondas equipado con una barra agitadora magnética. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con éter (3x40 ml). La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos para obtener 1-bromo-2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]benceno (1.52 g, 57 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.57 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.26 (q, *J*= 1.6 Hz, 1H), 5.76 (q, *J*= 1.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -65.58 (d, *J*= 68.0 Hz).

Etapa 2: 2-[2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-9)



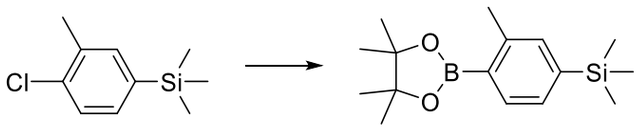
Se preparó 2-[2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-9) (750 mg, 43 %) a partir de 1-bromo-2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el

Intermediario B-1, Etapa 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.64 (d, *J*= 2.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.45 (d, *J*= 1.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 2.50 (d, *J*= 2.3 Hz, 3H), 2.25 (d, *J*= 2.3 Hz, 3H), 1.35 (d, *J*= 7.2 Hz, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -66.92, -66.93.

Intermediario B-10

trimetil-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]silano

Etapa 1: trimetil-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]silano (Intermediario B-10)

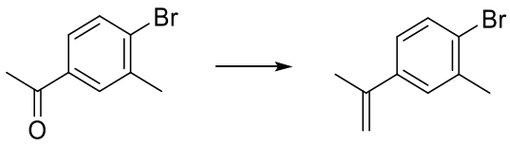


En un vial de reacción, $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0.05 mmol), SPhos (52 mg, 0.13 mmol), bis(pinacolato)diboro (1.92 g, 7.56 mmol) y fosfato de potasio (1.6 g, 7.54 mmol) se disolvieron en dioxano (5 ml) y se purgaron con nitrógeno (3x). Se añadió (4-cloro-3-metil-fenil)-trimetil-silano (500 mg, 2.52 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. La mezcla de reacción se lavó con solución de cloruro de amonio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos al 100 % para obtener trimetil-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]silano (Intermediario B-10, 60.5 mg, 8 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.74 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 0.25 (s, 9H).

Intermediario B-11

4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-bromo-4-isopropenil-2-metil-benceno



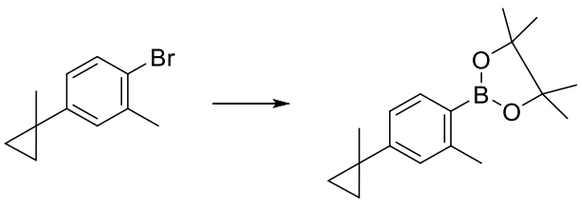
En un matraz se secado en horno se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (10.3 g, 28.83 mmol) en THF (38 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió *terc*-butóxido de potasio (3.2 g, 28.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a 0 °C y se añadió una solución de 1-(4-bromo-3-metil-fenil)etanona (5 g, 23.47 mmol) en THF (16 ml) en forma de gotas. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El solvente se evaporó, y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en heptanos para proporcionar 1-bromo-4-isopropenil-2-metil-benceno (4.35 g, 87 %). ESI-MS *m/z* calc. 210, encontrada 211.2 $(M+1)^+$. GCMS *m/z* calc. 210.00, encontrada 209.9 (M). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Etapa 2: 1-bromo-2-metil-4-(1-metilciclopropil)benceno



A DCM (50 ml) a 0 °C se añadió solución de dietilzinc en hexanos (50 ml de 1 M, 50 mmol) seguido de una adición en forma de gotas de solución de ácido trifluoroacético (6.66 g, 4.5 ml, 58.41 mmol) en DCM (13 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió diiodometano (15.3 g, 4.6 ml, 57.11 mmol) como solución en DCM (13 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Después se añadió 1-Bromo-4-isopropenil-2-metil-benceno (4.35 g, 20.61 mmol) en DCM (23 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de ácido clorhídrico 1 m (50 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de bicarbonato (100 ml), sulfito de sodio (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se *concentró al vacío*. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de heptanos al 100 % para proporcionar 1-bromo-2-metil-4-(1-metilciclopropil)benceno (6.25 g, 74 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.85 - 0.80 (m, 2H), 0.75 - 0.70 (m, 2H).

Etapa 3: 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-11)

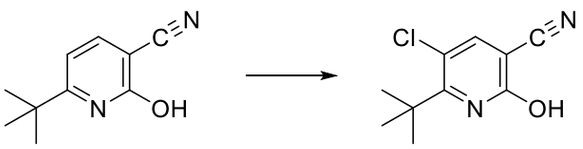


Se preparó 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-11) a partir de 1-bromo-2-metil-4-(1-metilciclopropil)benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 272.19, encontrada 273.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (s, 12H), 0.85 - 0.79 (m, 2H), 0.78 - 0.73 (m, 2H).

Intermediario B-12

2-*terc*-butil-3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

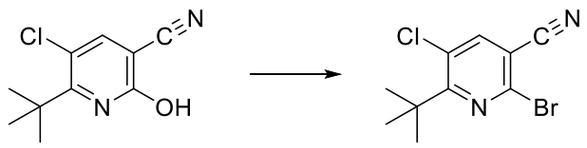
Etapa 1: 6-*terc*-butil-5-cloro-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo



Una solución de 6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (5 g, 28.35 mmol) y NCS (4.7 g, 35.2 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (25 ml) se agitó a 80 °C durante 4 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de bicarbonato de

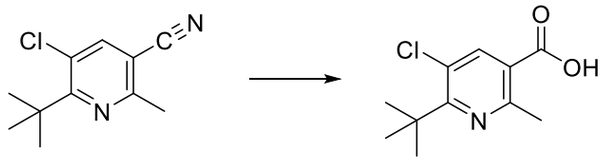
sodio saturada (100 ml). Se diluyó con agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 6-*terc*-butil-5-cloro-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (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 (ppm) 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



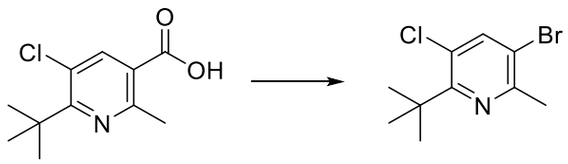
A una suspensión agitada de 6-*terc*-butil-5-cloro-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (5.9 g, 27.98 mmol) en tolueno (90 ml) se añadió oxibromuro de fósforo (11 g, 38.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición lenta de solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (150 ml). La mezcla se vertió en un embudo separador y se diluyó con agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en heptano para dar 2-bromo-6-*terc*-butil-5-cloro-piridina-3-carbonitrilo (6.29 g, 82 %) como un sólido naranja oscuro. ESI-MS *m/z* calc. 271.97, encontrada 273.0 $(M+2)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.81 (s, 1H), 1.48 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-piridin-3-carboxílico



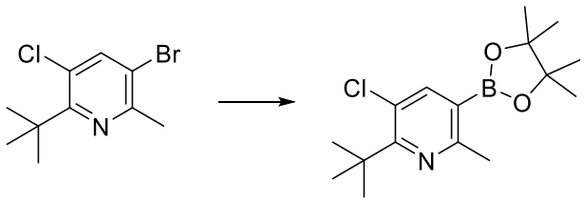
A una solución de 6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-piridina-3-carbonitrilo (2.09 g, 10 mmol) en etanol (32 ml) se añadió NaOH acuoso (15 ml de 10 M, 150 mmol). La solución amarillo pálido se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 24 horas. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo acuoso se disolvió en agua (100 ml). Se formó un sólido blanco insoluble precipitado que se eliminó por filtración y se enjuagó con agua (50 ml). El filtrado se lavó con MTBE (2 x 50 ml). El pH se ajustó a ~4 mediante la adición de HCl 3 M acuoso (~15 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido crudo de ácido 6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-piridin-3-carboxílico (2.13 g, 93 %) como un blanco sólido. ESI-MS *m/z* calc. 227.07, encontrada 228.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.23 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Etapa 4: 5-bromo-2-*terc*-butil-3-cloro-6-metil-piridina



Un matraz de fondo redondo secado en llama se cargó con ácido 6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-piridin-3-carboxílico (2,02 g, 8.86 mmol), fosfato de potasio tribásico (3.7 g, 17.43 mmol), tribromuro de tetrabutilamonio (19 g, 39.41 mmol) y acetonitrilo anhidro (40 ml). La mezcla de reacción resultante se reflujó a 100 °C durante 95 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 15 % en heptanos para dar 5-bromo-2-*terc*-butil-3-cloro-6-metil-piridina (1.24 g, 53 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.72 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 5: 2-*terc*-butil-3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-12)

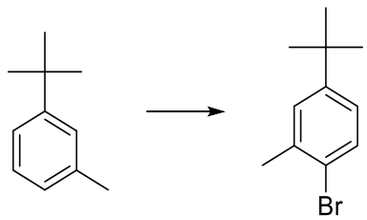


Se preparó 2-*terc*-butil-3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-12) a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-3-cloro-6-metil-piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2 como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 309.17, encontrada 310.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.89 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.33 (s, 12H).

Intermediario B-13

2-[4-*terc*-butil-2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-13A) y 2-[4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-13B)

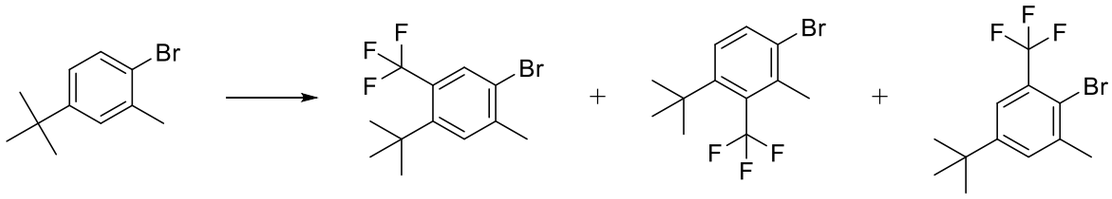
Etapa 1: 1-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-benceno



Bajo una atmósfera inerte, se colocó ácido acético (40 ml) en un matraz de 50 ml y se añadió 1-*terc*-butil-3-metil-benceno (3.67 g, 24.76 mmol) seguido de la adición de Bromo (1.55 ml, 30.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y se vertió en hielo y se agitó durante 20 minutos. Se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución de tiosulfato de sodio, seguido de lavado con solución de bicarbonato de sodio saturado y agua (2x). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se

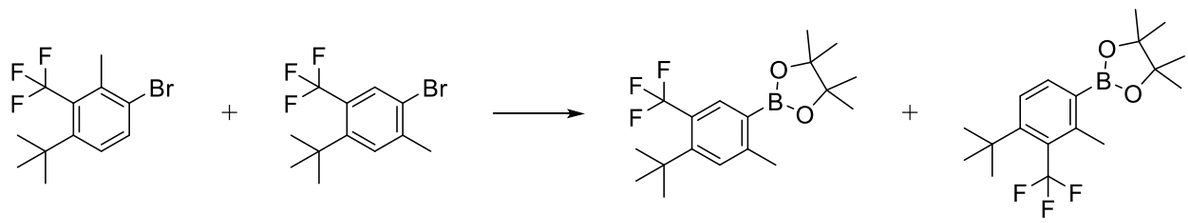
concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos para obtener 1-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-benceno (4.6 g, 67 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.43 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.06 (dd, *J*= 8.4, 2.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

Etapa 2: 1-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-3-(trifluorometil)benceno;1-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)benceno; y 2-bromo-5-*terc*-butil-1-metil-3-(trifluorometil)benceno



Una solución de 1-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-benceno (1,400 mg, 6.16 mmol), aducto de yoduro de tetrametilguanidina-trifluorometilo (2 g, 6.43 mmol), hidrato de diacetato de cobre (2.5 g, 12.52 mmol) y peroxodisulfato de potasio (6.66 g, 24.66 mmol) en ácido acético (40 ml) se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con acetato de etilo, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos para dar una mezcla de 1-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, 1-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)benceno y 2-bromo-5-*terc*-butil-1-metil-3-(trifluorometil)benceno (1,000 mg 55 %). La mezcla se usó como en la siguiente etapa.

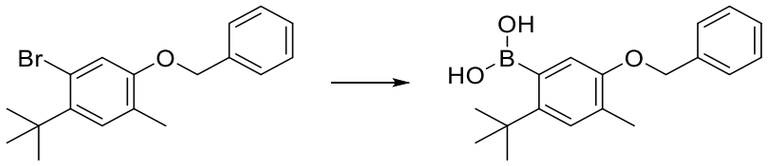
Etapa 3: 2-[4-*terc*-butil-2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-13A) y 2-[4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-13B)



A un vial de reacción de microondas que contiene una mezcla de 1-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-3-(trifluorometil)benceno, 1-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)benceno y 2-bromo-5-*terc*-butil-1-metil-3-(trifluorometil)benceno (1.320 g, 4.47 mmol) se le añadió trietilamina (1.36 g, 13.44 mmol), y $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DCM$ (73.06 mg, 0.09 mmol) en dioxano (12 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se añadió pinacolborano (1.8 g, 14.07 mmol). El vial se selló, y la mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 1 hora. Entonces la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) con el uso de ACN de 1 al 99 % en agua (modificador de HCl) para dar ~2:1 una mezcla 2-[4-*terc*-butil-2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-13A) y 2-[4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (intermediario B-13B) (27.8 mg, 2 %). ESI-MS *m/z* calc. 342.19, encontrada 343.3 $(M+1)^+$.

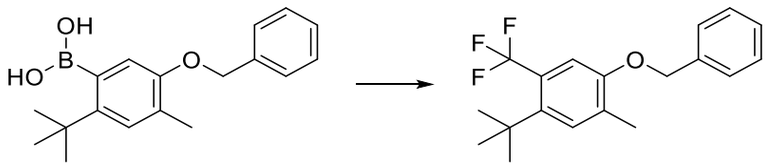
Alternativamente, el Intermediario B-13B puede prepararse mediante el siguiente método:

Etapa 1: ácido (5-benciloxi-2-*terc*-butil-4-metil-fenil)borónico



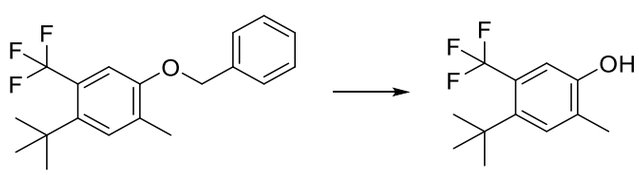
Un tubo se cargó con 1-benciloxi-5-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-benceno (100 mg, 0.27 mmol), XPhos Pd G4 (20 mg, 0.02 mmol), XPhos (22 mg, 0.05 mmol), ácido hipobórico (102 mg, 1.14 mmol), acetato de potasio (115 mg, 1.17 mmol) y etanol (2 ml). La solución se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, se selló y se agitó a 85 °C durante 18 h. El crudo se dividió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo al 2 a 60 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %). para proporcionar ácido (5-benciloxi-2-*terc*-butil-4-metil-fenil)borónico (62 mg, 74 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

Etapa 2: 1-benciloxi-4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)benceno



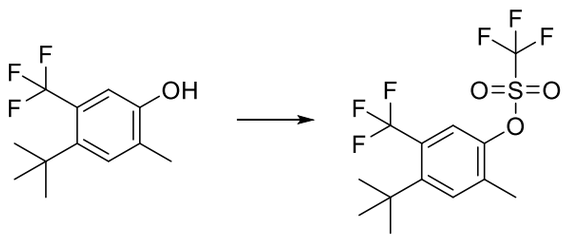
A una solución de ácido (5-benciloxi-2-*terc*-butil-4-metil-fenil)borónico (1.58 g, 5.29 mmol), cloruro de cobre (I) (580 mg, 5.86 mmol) y trifluorometanosulfinato sódico (2.7 g, 17.3 mmol) en una mezcla de metanol (21 ml), al DCM (21 ml) y al agua (17 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente *terc*-butil hidroperóxido en agua (4.3 ml de 70 % p/v, 33.4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Hidroperóxido de *terc*-butilo adicional en agua (2 ml de 70 % p/v, 15.54 mmol), cloruro de cobre (I) (270 mg, 2.73 mmol) y trifluorometanosulfinato sódico (1.7 g, 10.89 mmol) se añadieron y la reacción se agitó durante 18 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de heptanos para proporcionar 1-benciloxi-4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)benceno (1.01 g, 58 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.51 - 7.31 (m, 6H), 7.23 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -52.61 (s, 3F).

Etapa 3: 4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenol



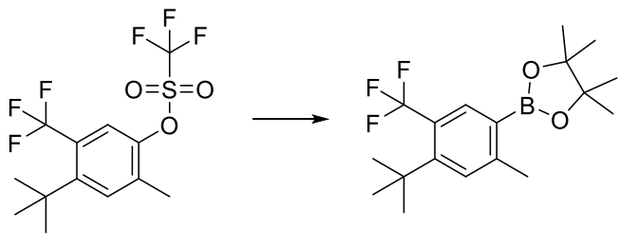
Una solución de 1-benciloxi-4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)benceno (210 mg, 0.65 mmol) en metanol (5 ml) se trató con Pd/C (69 mg de 10 % p/p, 0.065 mmol) y se esparció con hidrógeno del globo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró para dar 4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenol (150 mg, 99 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.36 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -52.94.

Etapa 4: [4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil] trifluorometanosulfonato



Una mezcla de 4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenol (500 mg, 2.15 mmol) y piridina (530 µl, 6.55 mmol) en DCM (15 ml) se trató cuidadosamente con trifluorometilsulfonil trifluorometanosulfonato (550 µl, 3.27 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se inactivó con agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en hexanos para dar [4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil] trifluorometanosulfonato (732 mg, 93 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -53.38, -73.62.

Etapa 5: 2-[4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-13B)

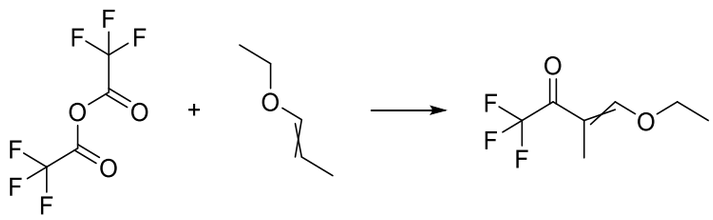


Un vial de reacción de microondas cargado con [4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil] trifluorometanosulfonato (730 mg, 2.004 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (82 mg, 0.1 mmol), Et_3N (850 µl, 6.1 mmol) y dioxano (10 ml) se purgó con nitrógeno y pinacolborano (870 µl, 6 mmol) se añadió el vial de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos para dar 2-[4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-13B, 500 mg, 69 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 342.19, encontrada 343.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.09 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (s, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -52.36.

Intermediario B-14

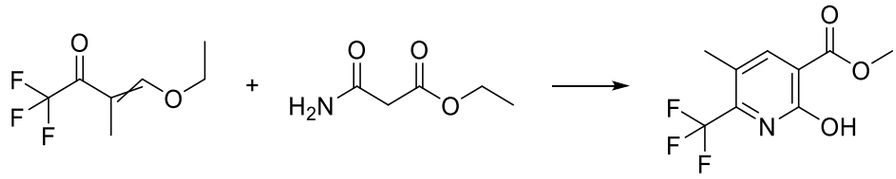
2,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina

Etapa 1: 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-metil-but-3-en-2-ona



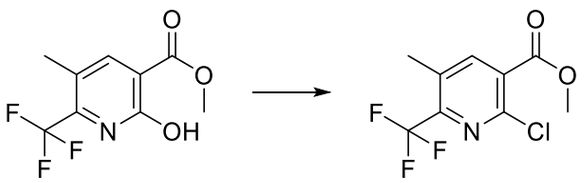
(2,2,2-trifluoroacetil) 2,2,2-trifluoroacetato (19.04 g, 12.6 ml, 90.65 mmol) se añadió a una solución de 1-etoxiprop-1-eno (7.7800 g, 10 ml, 90.37 mmol) y piridina (7.14 g, 7.3 ml, 90.26 mmol) en DCM (160 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), HCl acuoso 1 M (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-metil-but-3-en-2-ona (17.3 g, 96 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm) 7.55 - 7.51 (m, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.81 - 1.78 (m, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR ($CDCl_3$, 282 MHz) δ (ppm) -69.25 (s, 3F).

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



A una solución de 4-etoxi-1,1,1-trifluoro-3-metil-but-3-en-2-ona (14,02 g, 76.97 mmol) y 3-amino-3-oxopropanoato etílico (8.2 g, 70,024 mmol) en metanol (305 ml) se añadió metóxido de sodio (sólido) (4,92 g, 91.07 mmol). La mezcla de reacción se calentó en reflujo durante 3 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol (400 ml) y agua (400 ml). El sólido resultante se dividió entre ácido clorhídrico 2 N (300 ml) y acetato de etilo (300 ml). El sólido restante se eliminó por filtración y la fase acuosa se extrajo más con acetato de etilo (2 x 250 ml). La capa orgánica combinada se lava con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para dar un 2-hidroxi-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo (10.94 g, 65 %) sólido color crema. ESI-MS *m/z* calc. 235.05, encontrada 236.08 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.15 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.43 (q, *J* = 2.0 Hz, 3H).

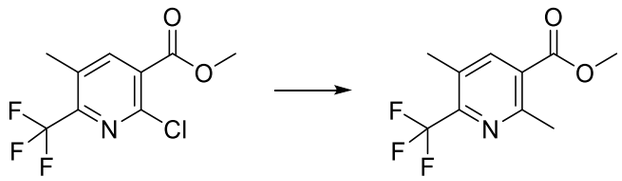
Etapa 3: 2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de diclorofosforiloxibenceno (46.6 g, 33 ml, 220.85 mmol) y 2-hidroxi-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo (8.8 g, 37.42 mmol) se calentó a 160 °C durante 6

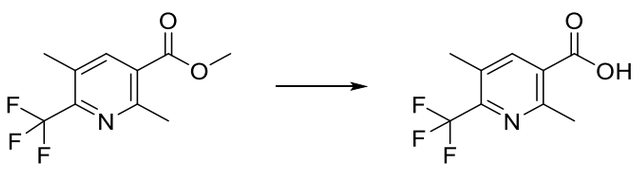
horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió lentamente sobre una mezcla agitante de acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). A mitad de la adición, se añadieron unos pocos cubos de hielo para enfriar la reacción ligeramente exotérmica. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Las capas se separaron (pH 1-2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla bruta se vertió sobre una mezcla agitante de acetato de etilo (250 ml), agua (250 ml) y carbonato de sodio (24 g) y se agitó vigorosamente durante 1 hora. Las capas se separaron (pH 6-7). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo crudo (8 g, 70 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.54 - 2.48 (m, 3H).

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



Una mezcla de metilo 2-cloro-5-metil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato (1 g, 3.68 mmol), trimetilaluminio en tolueno (2 ml de 2 M, 4 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (213 mg, 0.18 mmol) en dioxano (8 ml) se agitó a 90 °C bajo argón durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en HCl acuoso 1M (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en heptano dio 2,5-dimetil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo (547 mg, 62 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 233.06, encontrada 233.98 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.50 (d, J = 1.1 Hz, 3H). ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -65.5 (d, J = 1.6 Hz, 3F).

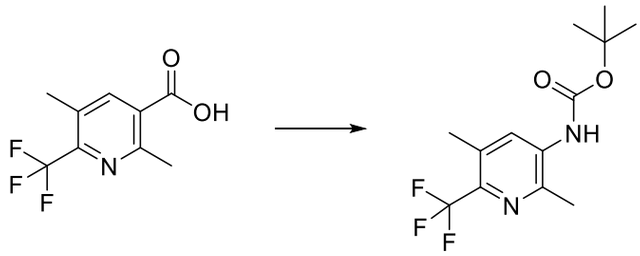
Etapa 5: ácido 2,5-dimetil-6-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico



A una solución de 2,5-dimetilo-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxilato de metilo (540 mg, 2.26 mol) en THF (5 ml), metanol (2.5 ml) y agua (2.5 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (300 mg, 7.15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró, y el residuo se disolvió en agua (10 ml). El pH se ajustó a ~pH 3 con 2M HCl y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar terc-butil N-2,5-dimetil-6-(trifluorometil)-3-piridil-carbamato (367 mg, 73 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc.

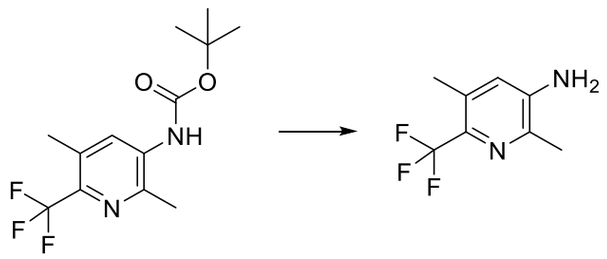
219.05, encontrada 219.98 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.27 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H). ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -65.6 (d, *J* = 1.3 Hz, 3F).

Etapa 6: N[2,5-dimetil–6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamato de *terc* butilo



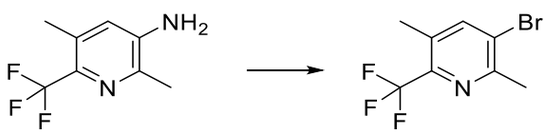
A una solución de ácido 2,5-dimetil-6-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico (250 mg, 1.12 mmol) en tolueno (2.5 ml) se añadió trietilamina (181.50 mg, 0.25 ml, 1.79 mmol) y difenilfosforil azida (383.10 mg, 0.3 ml, 1.39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió *terc*-butanol (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar N-[2,5-dimetil-6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamato de *terc*-butilo (295 mg, 67 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 290.12, encontrada 291.03 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.29 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.55 (s, 9H). ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -64.1 (s, 3F).

Etapa 7: 2,5-dimetil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina



Una solución de N-[2,5-dimetil-6-(trifluorometil)-3-piridil]carbamato de *terc*-butilo (3.05 g, 9.75 mol) en HCl en dioxano (20 ml de 4 M, 80 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró para dar 2,5-dimetil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (Sal de hidrocloruro (2)) (2.58 g, 97 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 190.07, encontrada 190.99 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.42 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H). ^{19}F-NMR (376 MHz, CD_3OD) δ (ppm) -63.0 (s, 3F).

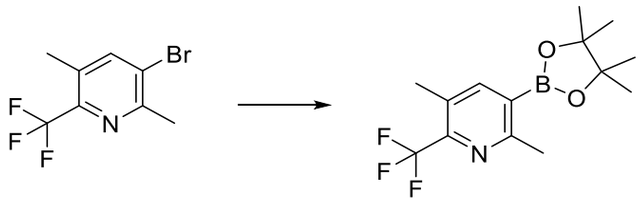
Etapa 8: 3-bromo-2,5-dimetil-6-(trifluorometil)piridina



A una mezcla agitada de 2,5-dimetil-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (1.49 g, 7.60 mmol) y bromuro de cobre (II) (3.74 g, 16.74 mmol) en acetonitrilo anhidro (38 ml) a -10 °C se añadió nitrito de *terc*-butilo (1.99 g, 2.3 ml, 19.34 mmol) en forma de gotas. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente sobre 2 horas y se diluyó con agua (40 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 50

ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en heptanos para dar 3-bromo-2,5-dimetil-6-(trifluorometil)piridina (1.47 g, 75 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.77 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H).

Etapa 9: 2,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (Intermediario B-14)

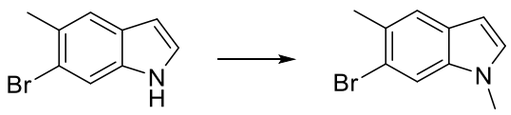


A una solución de 3-bromo-2,5-dimetil-6-(trifluorometil)piridina (1.46 g, 5.64 mmol) en tolueno (24 ml) a -78 °C se añadió *n-BuLi* en hexanos (4.2 ml de 1.6 M, 6.72 mmol) en forma de gotas y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos y luego a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se volvió a enfriar a -78 °C y se añadió una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.68 g, 9.03 mmol) en tolueno (24 ml) en forma de gotas. Después de 15 minutos, la solución se calentó a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio saturado (25 ml). La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (40 ml), salmuera (40 ml) y se secaron en sulfato de sodio. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 2 % a 80 % de acetato de etilo en heptanos seguido de una segunda purificación por cromatografía de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de 0 a 30 % de ACN en agua que contenía NH3 al 0.1 % dio 2,5-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(trifluorometil)piridina (Intermediario B-14, 388 mg, 22 %). 301.15, encontrada 302.07 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.97 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.38 (s, 12H)

Intermediario B-15

1,5-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol

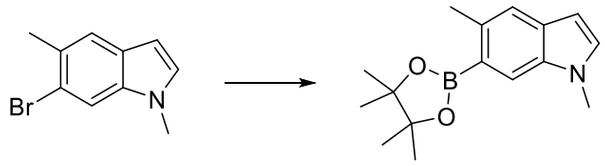
Etapa 1: 6-bromo-1,5-dimetil-indol



Se añadió hidruro de sodio (500 mg de 60 % p/p, 12.50 mmol) a una solución de 6-bromo-5-metil-1*H*-indol (1.150 g, 5.47 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se añadió iodometano (1.08 g, 7.61 mmol) en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 a 10 % de acetato de etilo en hexano

dio 6-bromo-1,5-dimetil-indol (1.1824 g, 77 %) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J*= 3.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

Etapa 2: 1,5-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol (Intermediario B-15)

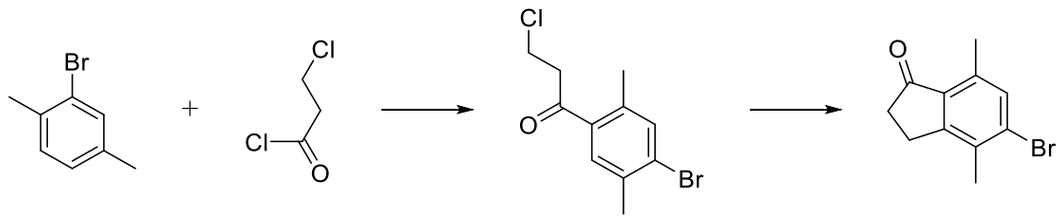


Se preparó 1,5-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol (Intermediario B-15) a partir de 6-bromo-1,5-dimetil-indol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 271.17, encontrada 272.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (d, *J*= 3.1 Hz, 1H), 6.30 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

Intermediario B-16

4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,4,7-tetrametilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano

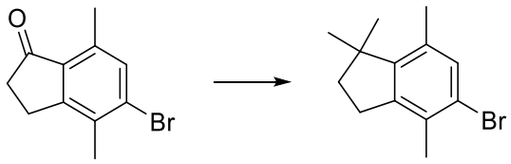
Etapa 1: 5-bromo-4,7-dimetil-indan-1-ona



A un matraz cargado con cloruro de aluminio (900 µl, 16.47 mmol) se añadió DCM desgasificado (30 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente cloruro de 3-cloropropanoilo (2.5 g, 19.69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos para obtener una solución de color marrón rojizo. Se añadió lentamente una solución de 2-bromo-1,4-dimetil-benceno (3 g, 16.21 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente (no se observó evolución de HCl). La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con DCM (3x). La fase orgánica combinada se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 1-(4-bromo-2,5-dimetil-fenil)-3-cloro-propan-1-ona (4.1 g, 92 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.50 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.89 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 3.35 (t, *J*= 6.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

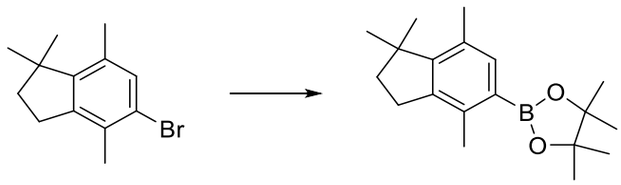
A un RBF de 100 ml equipado con un condensador, se añadió el material crudo y el ácido sulfúrico anteriores (40 ml, 750.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 ºC durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en hielo. El producto se estrelló, y se filtró y se lavó con agua. El material crudo se incorporó en DCM, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 5-bromo-4,7-dimetil-indan-1-ona (1.98 g, 51 %), como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.34 (s, 1H), 3.00 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

Etapa 2: 5-bromo-1,1,4,7-tetrametil-indano



A una solución de tetraclorotitanio en tolueno (17 ml de 1 M, 17.00 mmol) y DCM (12 ml) a -40 °C se añadió dimetilzinc en tolueno (12 ml de 2 M, 24 mmol) manteniendo lentamente la temperatura interna por debajo de -40 °C. La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 30 minutos y luego se añadió una solución de 5-bromo-4,7-dimetil-indan-1-ona (1.98 g, 8.28 mmol) en DCM (3 ml) en forma de gotas, manteniendo la temperatura interna por debajo de -40 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó vertiéndola lentamente en hielo/solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado y se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos para obtener 5-bromo-1,1,4,7-tetrametil-indano (1.77 g, 84 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.14 (s, 1H), 2.78 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.85 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H).

Etapa 3: 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,4,7-tetrametilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-16)

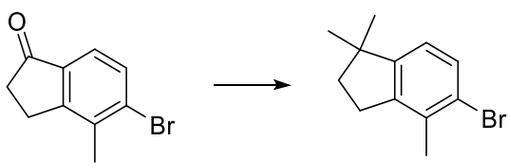


Se preparó 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,4,7-tetrametilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-16) a partir de 5-bromo-1,1,4,7-tetrametil-indano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.21 (s, 1H), 2.71 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.82 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.17 (s, 12H).

Intermediario B-17

4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,4-trimetilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano

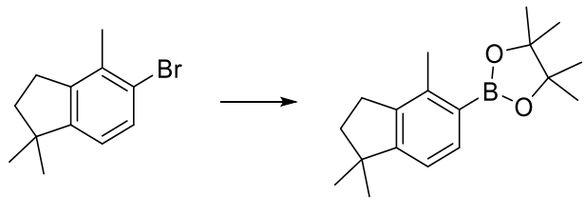
Etapa 1: 5-bromo-1,1,4-trimetil-indano



En un matraz de fondo redondo, el tetraclorotitanio (20 ml de 1 M, 20 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (25 ml) y se enfrió a -45 °C. A la reacción, se añadió dimetilzinc (10 ml de 2 M, 20 mmol) en forma de gotas, manteniendo la temperatura por debajo de -45 °C (temperatura interna) y la reacción se agitó a -45 °C durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de 5-bromo-4-metil-indan-1-ona (2 g, 8.89 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) en forma de gotas a -45 °C y luego la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en una solución de bicarbonato de sodio saturado helada y acidificada con HCl concentrado. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos para obtener 5-bromo-1,1,4-trimetil-indano (1.45 g, 55 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.37 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.87 (td, J = 7.3, 1.2 Hz, 2H), 1.19 (d, J = 1.2 Hz, 6H).

Etapa 2: 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,4-trimetilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-17)

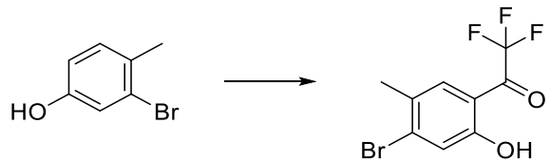


Se preparó 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,4-trimetilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-17) como un sólido amarillo pálido a partir del 5-bromo-1,1,4-trimetil-indano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.48 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 2.77 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.85 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 12H), 1.19 (s, 6H).

Intermediario B-18

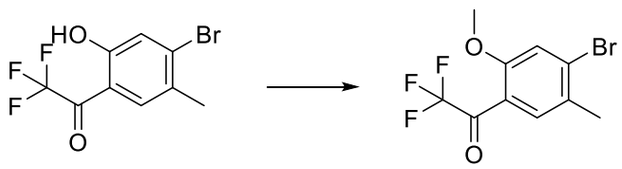
2-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-(4-bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona



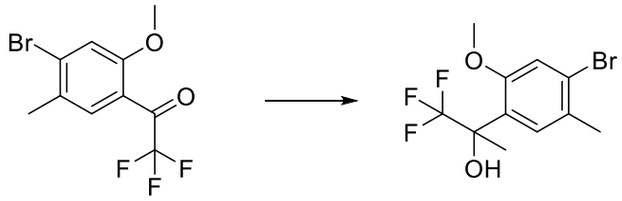
A una solución agitada de 3-bromo-4-metil-fenol (2 g, 10.69 mmol) en dicloroetano (40 ml) a 0 °C se añadió anhídrido trifluoroacético en forma de gotas (3.32 g, 2.2 ml, 15.82 mmol) durante 5 minutos. Se añadió cloruro de aluminio (4.3 g, 32.25 mmol) a la mezcla de reacción en forma de porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de calentamiento a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró hasta la sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de metanol de 5 al 100 % en agua (ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar 1-(4-bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (1.21 g, 40 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z calc. 281.95, encontrada 280.9 $(M-1)^-$.

Etapa 2: 1-(4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona



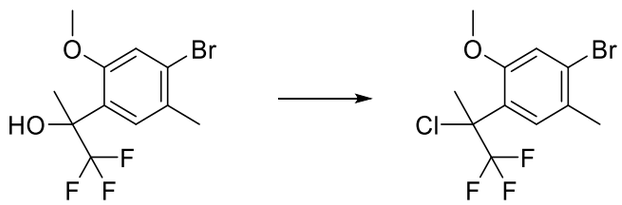
A una solución agitada de 1-(4-bromo-2-hidroxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (695 mg, 2.45 mmol) en THF (7 ml) se añadió carbonato de potasio (1 g, 7.24 mmol) seguido de yodometano (1.03 g, 0.45 ml, 7.23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 68 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de celite y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en heptanos para permitir el uso de 1-(4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (564 mg, 77 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 295.97, encontrada 297.2 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 2-(4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol



A una solución agitada de 1-(4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (560 mg, 1.88 mmol) en THF (8 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico) (2 ml de 3 M, 6 mmol) en forma de gotas a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora y se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó en forma de gotas con agua (2 ml). Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en heptanos para lograr 2-(4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (531 mg, 89 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 311.99, encontrada 295.2 $(M-17)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.18 - 7.16 (s, 1H), 7.16 - 7.14 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -81.43 (s, 3F).

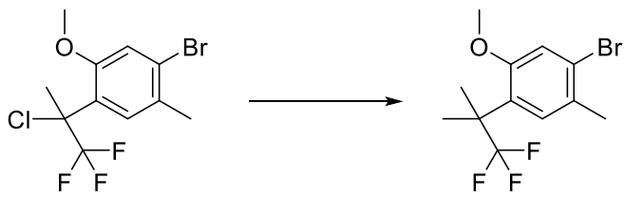
Etapa 4: 1-bromo-4-(1-cloro-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-5-metoxi-2-metil-benceno



A una mezcla de 2-(4-bromo-2-metoxi-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (1 g, 3.19 mmol) y cloruro de tionilo (3.75 g, 2.3 ml, 31.53 mmol) se añadió piridina (29.34 mg, 0.03 ml, 0.37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre una mezcla de hielo y una solución

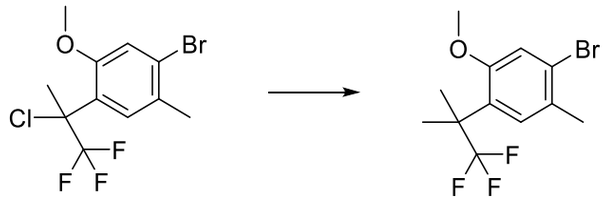
acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 15 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo 1-bromo-4-(1-cloro-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-5-metoxi-2-metil-benceno (955 mg, 81 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.56 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -75.86 (s, 3F).

Etapa 5: 1-bromo-5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno



A una solución agitada de 1-bromo-4-(1-cloro-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-5-metoxi-2-metil-benceno (955 mg, 2.5923 mmol) en DCM (20 ml) a -78 °C se añadió trimetilaluminio en forma de gotas en heptanos (4.5 ml de 2 M, 9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 30 minutos después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se inactivó en forma de gotas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con una solución de cloruro de sodio (25 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de heptanos para proporcionar 1-bromo-5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno (712 mg, 88 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.22 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.62 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -74.85 (s, 3F).

Etapa 6: 2-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-18)

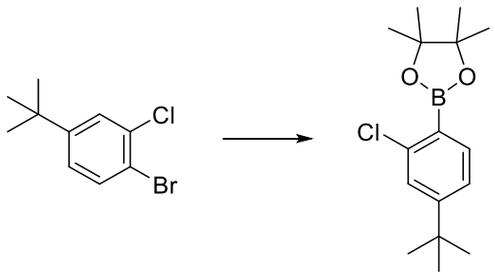


Se preparó 2-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-18) a partir de 1-bromo-5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en la etapa intermedia B-1, Etapa 2 como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 358.19, encontrada 359.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.21 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.30 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -73.53 (s, 3F).

Intermediario B-19

2-(4-(*terc*-butil)-2-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(4-(*terc*-butil)-2-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. (Intermediario B-19)

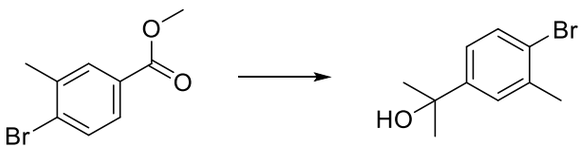


En un vial de microondas, una mezcla de 1-bromo-4-*terc*-butil-2-cloro-benceno (200 mg, 0.81 mmol), pinacolborano (1 g, 4 mmol), acetato de sodio (80 mg, 0.1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0.04 mmol) y XPhos (40 mg, 0.08 mmol) se selló evacuada/rellenada con nitrógeno y se agitó pura a 110 °C por 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y concentró para obtener 2-(4-(*terc*-butil)-2-clorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-19).

Intermediario B-20

2-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-2-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(4-bromo-3-metil-fenil)propan-2-ol



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se disolvió el metil 4-bromo-3-metil-benzoato (2.11 g, 8.76 mmol) en THF (50 ml), al que se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio en éter (7 ml de 3.0 M, 21 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente en nitrógeno durante 22 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un eluyente de gradiente de acetato de etilo de 0 a 40 % en hexanos dio 2-(4-bromo-3-metil-fenil)propan-2-ol (1.7185 g, 86 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.48 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*= 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J*= 8.3, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.56 (s, 6H) .

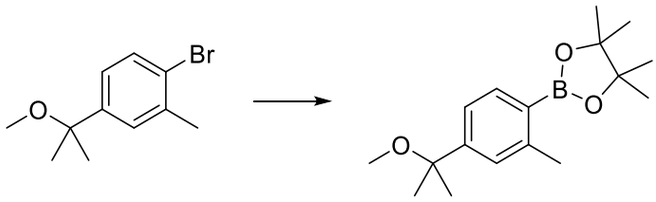
Etapa 2: 1-bromo-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-2-metil-benceno



En un vial de 20 ml, se mezclaron 2-(4-bromo-3-metil-fenil)propan-2-ol (392 mg, 1.71 mmol) y yodometano (200 µl, 3.21 mmol) con THF (3.0 ml), al que se añadió hidruro de sodio (106 mg de 60 % p/p, 2.65 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se lavó con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1-bromo-4-(1-metoxi-1-

metil-etil)-2-metil-benceno (330 mg, 79 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.48 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*= 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).

Etapa 3: 2-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-20)

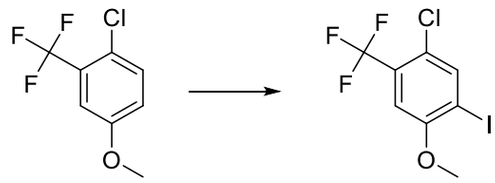


En un vial de microondas de 20 ml, se disolvió 1-bromo-4-(1-metoxi-1-metil-etil)-2-metil-benceno (330.0 mg, 1.36 mmol) en dioxano (8 ml), al que se añadió trietilamina (600 µl, 4.30 mmol) y pinacolborano (600 µl, 4.14 mmol). La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno y se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 0.05 mmol). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se vertió lentamente en agua (15 ml). La capa orgánica oscura se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 30 % en hexanos dio 2-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-20, 221.0 mg, 56 %); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.75 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.34 (s, 12H) .

Intermediario B-21

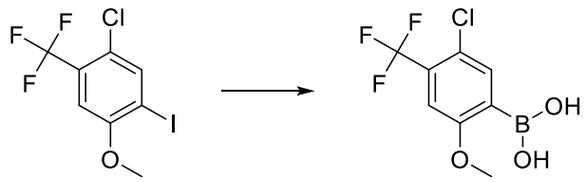
Ácido [5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]borónico

Etapa 1: 1-cloro-5-yodo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno



A una solución de 1-cloro-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (5 g, 23.74 mmol) en DCM (95 ml) se le añadió yodo (6.63 g, 1.35 ml, 26.12 mmol), seguido de la adición de triflato de plata (7.32 g, 28.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno por 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celito y se lavó con DCM hasta que el eluyente ya no era púrpura. Al filtrado púrpura se añadió a una solución de tiosulfato de sodio acuoso (50 ml). La mezcla bifásica se diluyó con agua (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 1-cloro-5-yodo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (6 g, 75 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm);8.08(s, 1H),7.29(s, 1H),3.89(s, 3H).

Etapa 2: ácido [5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]borónico (Intermediario B-21)

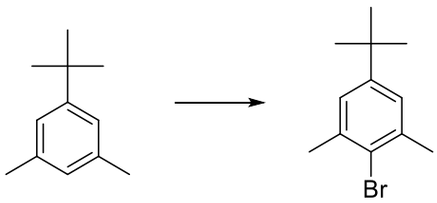


A una solución de 1-cloro-5-iodo-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (500 mg, 1.49 mmol) en THF anhidro (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (1.2 ml de 2 M, 2.38 mmol) durante un período de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se calentó gradualmente a -55 °C y se añadió triisopropilborato (391.26 mg, 0.48 ml, 2.08 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se inactivó con una solución de cloruro de amonio saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener ácido [5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]borónico (Intermediario B-21, 200 mg, 53 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm); 8.18(s, 1H),7.60(s, 1H),7.28(s, 1H),6.51(s, 1H),3.85(s, 3H).

Intermediario B-22

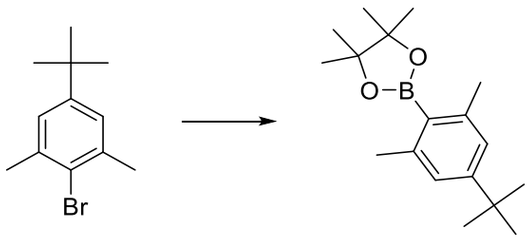
2-(4-*terc*-butil-2,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-bromo-5-*terc*-butil-1,3-dimetil-benceno



Bajo una atmósfera inerte, se añadió ácido acético (30 ml) a un matraz de tres cuellos de 100 ml y se añadió 1-*terc*-butil-3,5-dimetil-benceno (3 g, 18.49 mmol). Se añadió Bromuro (1.25 ml, 24.26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción obtenida se añadió al agua (500 ml) y el precipitado depositado se filtró y se lavó con agua (250 ml). El residuo se recogió en DCM y se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 30 % en hexanos para obtener 2-bromo-5-*terc*-butil-1,3-dimetil-benceno (3.97 g, 89 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.19 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.26 (s, 9H).

Etapa 2: 2-(4-*terc*-butil-2,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-22)



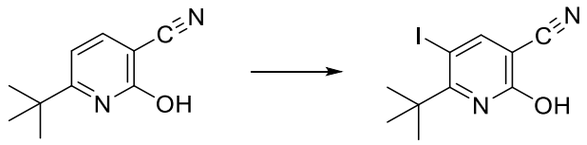
Se preparó 2-(4-*terc*-butil-2,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-22) a partir de 2-bromo-5-*terc*-butil-1,3-dimetil-benceno mediante el uso de un procedimiento

análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 6.96 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.32 (s, 12H), 1.24 (s, 9H).

Intermediario B-23

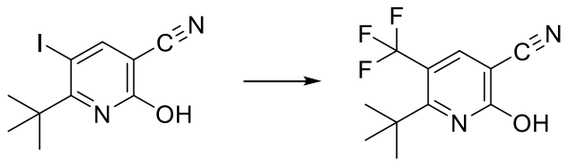
2-*terc*-butil-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina

Etapa 1: 6-*terc*-butil-2-hidroxi-5-iodo-piridina-3-carbonitrilo



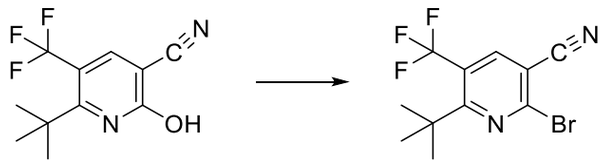
A una solución de 6-*terc*-butil-2-hidroxi-piridina-3-carbonitrilo (4.7 g, 26.67 mmol) en DCE (90 ml) y TFA (30 ml) se añadió N-Iodosuccinimida (15 g, 66.67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % (150 ml), agua (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 60 % en heptano que proporciona 6-*terc*-butil-2-hidroxi-5-iodo-piridina-3-carbonitrilo (6.7 g, 78 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 301.99, encontrada 303.0 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.18 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 1.58 (s, 9H, superpuesto con agua).

Etapa 2: 6-*terc*-butilo-2-hidroxi-5-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo



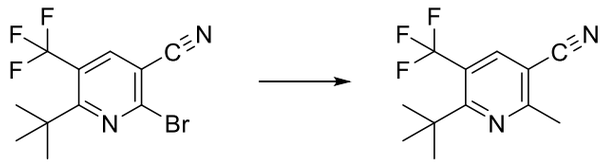
A una solución de 6-*terc*-butil-2-hidroxi-5-iodo-piridina-3-carbonitrilo (200 mg, 0.62 mmol), se añadió CuI (360 mg, 1.89 mmol) y flúor de potasio (110 mg, 1.89 mmol) en NMP (1.5 ml) 2,2-difluoro-2-fluorosulfonilo-acetato de metilo (603.60 mg, 0.4 ml, 3.14 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se agitó a 120 °C durante 24 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua (50 ml), salmuera (70 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 2 a 100 % en agua con ácido fórmico al 0.1 % para proporcionar 6-*terc*-butil-2-hidroxi-5-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo (30 mg, 20 %) como un sólido naranja. ESI-MS *m/z* calc. 244.08, encontrada 245.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.41 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 1.53 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -52.63 (s, 3F).

Etapa 3: 2-bromo-6-*terc*-butilo-5-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo



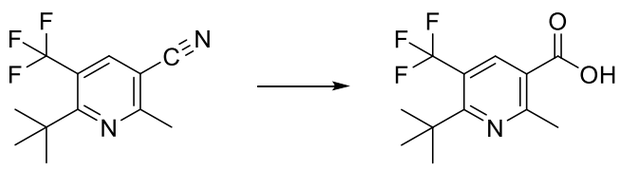
A una suspensión agitada de 6-*terc*-butil-2-hidroxi-5-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo (1.67 g, 6.83 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió oxibromuro de fósforo (2.75 g, 9.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante toda la noche. Se añadió oxibromuro de fósforo adicional (2 g, 6.98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. a 95 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición lenta de solución de bicarbonato de sodio saturado (150 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en heptanos para lograr 2-bromo-6-*terc*-butil-5-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo (1.70 g, 77 %) como un aceite marrón. ESI-MS *m/z* calc. 305.99, encontrada 307.0 $(M+1)^+$.

Etapa 4: 6-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo



Una solución de 2-bromo-6-*terc*-butil-5-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo (1.6 g, 4.98 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se roció con nitrógeno durante 10 min y luego se añadió trimetilboroxina (1.12 g, 1.25 ml, 8.94 mmol), carbonato de potasio (2.06 g, 14.90 mmol) y se agregaron $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DCM$ (205 mg, 0.25 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 h. a 100 °C. La mezcla de reacción resultante se filtró sobre celito y se enjuagó con acetonitrilo (100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de 0 a 10 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar 6-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo (1 g, 80 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 242.10, encontrada 243.2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -54.65 (s, 3F).

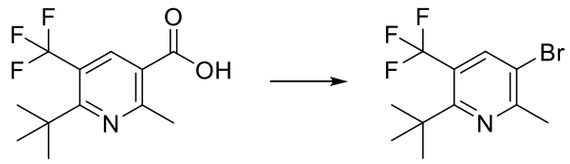
Etapa 5: ácido 6-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico



A una solución de 6-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)piridina-3-carbonitrilo (1 g, 3.99 mmol) en etanol (30 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (5 ml de 20 M, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl a 6 M (pH ~5/6). La mezcla acuosa se diluyó con acetato de etilo

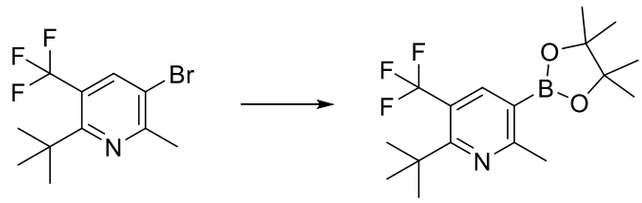
(100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó luego con salmuera (150 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 5 a 100 % en agua con ácido fórmico al 0.1 % para proporcionar ácido 6-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)piridina-3-carboxílico (930 mg, 89 %) como un sólido canela. ESI-MS *m/z* calc. 261.10, encontrada 262.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.59 (br. s., 1H), 8.42 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -53.28 (s, 3F).

Etapa 6: 5-bromo-2-*terc*-butil-6-metil-3-(trifluorometil)piridina



Una suspensión de ácido 6-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico (480 mg, 1.80 mmol), fosfato de potasio anhidro tribásico (770 mg, 3.63 mmol), tribromuro de tetrabutilamonio (5.22 g, 10.83 mmol) y acetonitrilo anhidro (10 ml) se refluyó a 100 °C durante 3 días. Se añadió otra porción de tribromuro de tetrabutilamonio (2.61 g, 5.41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 20 horas. Una vez se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró por celite y se enjuagó con acetato de etilo (100 ml). El material resultante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 5 % a 100 % en agua con ácido fórmico al 0.1 % para lograr 5-bromo-2-*terc*-butil-6-metil-3-(trifluorometil)piridina (198 mg, 28 %).

Etapa 7: 2-*terc*-butil-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (Intermediario B-23)

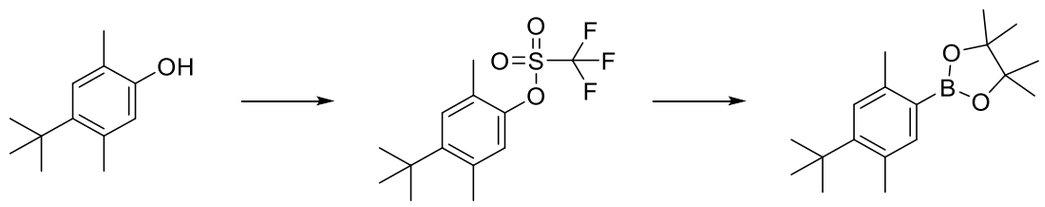


Se preparó 2-*terc*-butil-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)piridina (Intermediario B-23) como un aceite incoloro a partir de 5-bromo-2-*terc*-butil-6-metil-3-(trifluorometil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 343.19, encontrada 344.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.27 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.45 - 1.43 (m, 9H), 1.35 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -53.90 (s, 3F).

Intermediario B-24

2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-24)



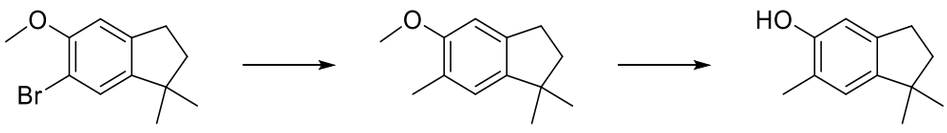
A una solución de 4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenol (2.568 g, 14.41 mmol) en DCM (29 ml) se añadió piridina (2.33 ml, 28.81 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió trifluorometanosulfonato (2.9 ml, 17.24 mmol) en forma de gotas, y la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1.5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó con 1 N HCl. La capa orgánica se lavó además con solución de bicarbonato de sodio saturado (3x) y salmuera. La capa orgánica se aisló, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos para obtener triflato, (4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)trifluorometanosulfonato.

En un vial de reacción, el intermediario de la etapa 1, (4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)trifluorometanosulfonato (4.223 g), se mezcló con trietilamina (5.7 ml, 40.82 mmol) y pinacolborano (5.9 ml, 40.83 mmol) en dioxano (68 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se añadió $PdCl_2$(dppf) (300 mg, 0.41 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 5 a 20 % en hexanos dio 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-24,2.31 g, 56 %) como un sólido blanco.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.52 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.32 (s, 12H).

Intermediario B-25

4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano

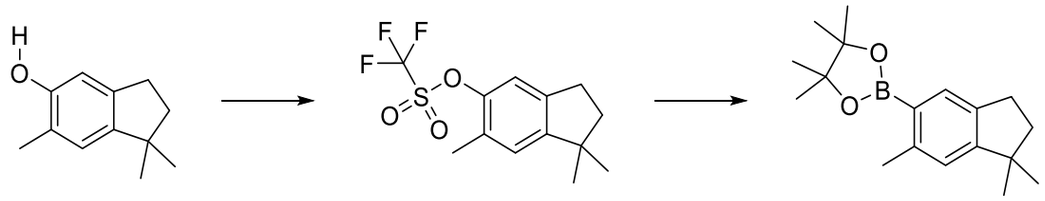
Etapa 1: 1,1,6-trimetilindan-5-ol



A una solución de 6-bromo-5-metoxi-1,1-dimetil-indano (957 mg, 3.71 mmol) en dioxano (9.6 ml) se añadió ácido metilborónico (445 mg, 7.43 mmol) y carbonato de potasio (1.54 g, 11.14 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se añadió $PdCl_2$(dppf) (272 mg, 0.37 mmol). La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se filtró por celite. Después, la mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en hexanos. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, el intermediario de la etapa 1, 5-metoxi-1,1,6-trimetil-indano (612 mg), se disolvió en cloruro de metileno (41 ml) y se enfrió a -78

°C. Se añadió tribromuro de boro (6.44 ml de 1 M, 6.44 mmol) en forma de gotas, y la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción entonces se inactivó con metanol (7 ml) seguido por solución saturada de bicarbonato de sodio (14 ml). La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora, después se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta secarse. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 5 a 25 % en gradiente de hexanos para obtener 1,1,6-trimetilindan-5-ol (458.3 mg, 69 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.87 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 2.80 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.89 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H).

Etapa 2: 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-25)

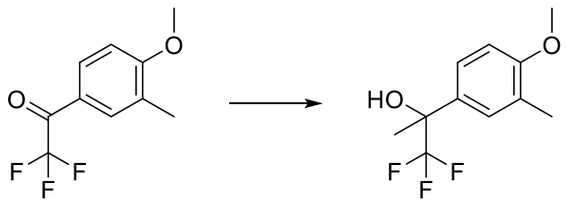


Se preparó 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-25) a partir de 1,1,6-trimetilindan-5-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-24, Etapa 1 como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.63 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.84 (t, *J*= 7.1 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.88 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.23 (s, 6H).

Intermediario B-26

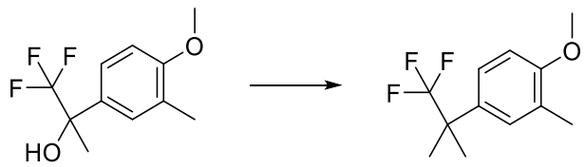
4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1,1,1-trifluoro-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)propan-2-ol



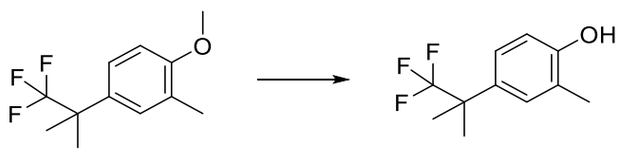
A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(4-metoxi-3-metil-fenil)etanona (1.7 mg, 7.79 mmol) en tetrahidrofurano (28 ml) enfriado a 0 °C se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (7.8 ml de 3 M, 23.4 mmol) como una solución en dietil éter y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con agua y una solución saturada de cloruro de amonio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró *al vacío* y se secó bajo alto vacío para proporcionar 1,1,1-trifluoro-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)propan-2-ol (1.81 g, 98 %) como un aceite naranja claro. ESI-MS *m/z* calc. 234.09, encontrada 216.4 $(M-18)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.37 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.64 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -79.85 (s, 3F).

Etapa 2: 1-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno



A una solución de 1,1,1-trifluoro-2-(4-metoxi-3-metil-fenil)propan-2-ol (2.7 g, 11.53 mmol) en DCM (108 ml) enfriado a 0 °C se le añadió una solución de cloruro de titanio (IV) (11.9 ml de 1 M, 11.9 mmol) en tolueno y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadieron agua helada y DCM, y las capas se separaron. Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (108 ml) y se enfrió a -70 °C y se añadió en forma de gotas una solución de cloruro de titanio (IV) (11.9 ml de 1 M, 11.9 mmol) en tolueno, seguido por la adición en forma de gotas de una solución de dimetilzinc (9.8 ml de 2 M, 19.6 mmol) en tolueno. La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 68 horas. Se añadieron agua helada y DCM, y la mezcla de reacción se filtró sobre celito. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución de bicarbonato de sodio saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró *al vacío* y se secó bajo alto vacío para proporcionar 1-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno (2.55 g, 44 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.32 - 7.24 (m, 2H), 6.84 - 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -76.41 (s, 3F).

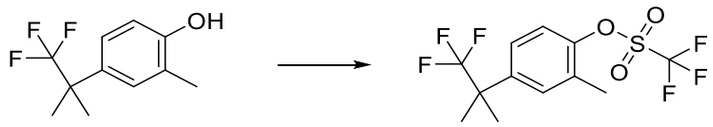
Etapa 3: 2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenol



A una solución de 1-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno (2.18 g, 5.39 mmol) en DCM (34 ml) enfriado a 0 °C se añadió una solución de tribromuro de boro (5.4 ml de 1 M, 5.4 mmol) en DCM en forma de gotas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La solución se enfrió nuevamente a 0 °C y se añadió una solución adicional de tribromuro de boro (5.4 ml de 1 M, 5.4 mmol) en DCM. Después de agitar durante 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C, y se añadió una solución de boro tribromuro (2.7 ml de 1 M, 2.7 mmol) en DCM. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante adición lenta de agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera se secaron con sulfato de anhidro de magnesio y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en heptanos seguido de una segunda purificación mediante el uso de cromatografía de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de metanol de 5 a 100 % en

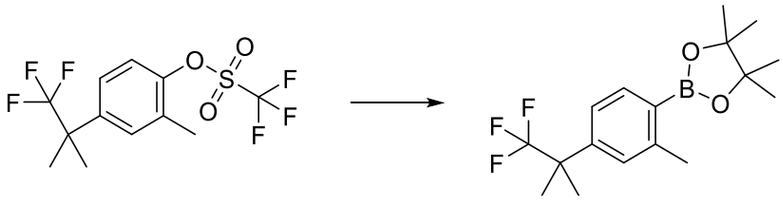
agua con ácido fórmico al 0.1 % proporcionó 2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenol (1.21 g, 99 %) como un aceite marrón. ESI-MS *m/z* calc. 218.09, encontrada 219.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.27 - 7.17 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.84 (br. s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.55 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -76.43 (s, 3F).

Etapa 4: [2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil] trifluorometanosulfonato



A una solución de 2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenol (1.21 g, 5.3564 mmol) y piridina (850.86 mg, 0.87 ml, 10.76 mmol) en DCM (25 ml) enfriado a -50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2 g, 1.2 ml, 7.1 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (25 ml) y HCl acuoso 1 N (25 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en heptanos proporcionó [2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil] trifluorometanosulfonato (1.68 g, 89 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.58 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -73.85 (s, 3F), -76.15 (s, 3F).

Etapa 5: 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-26)

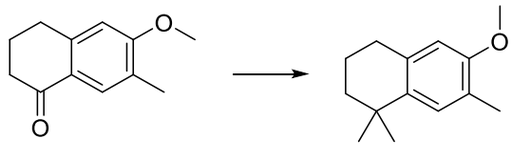


A una solución de [2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]trifluorometanosulfonato (5.94 g, 16.941 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (5.2 g, 20.47 mmol) y acetato de potasio (5 g, 50.95 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y se añadió $PdCl_2$(dppf)·DCM (1.4 g, 1.71 mmol) y la mezcla de reacción resultante se desgasificó bajo nitrógeno durante 10 minutos adicionales. El tubo se selló y se calentó a 120 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se filtró por celite. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (25 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera se secaron con sulfato de anhidro de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de heptanos proporcionó 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-26, 4.42 g, 79 %) como polvo blanco. ESI-MS *m/z* calc. 328.18, encontrada 329.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.29 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -74.75 (s, 3F).

Intermediario B-27

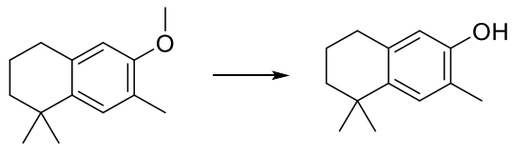
4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,7-trimetiltetralin-6-il)-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 6-metoxi-1,1,7-trimetil-tetralina



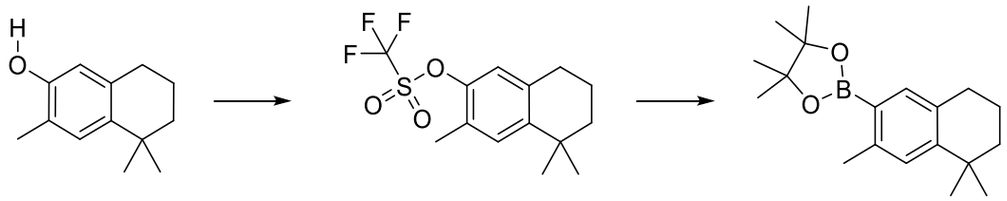
A un matraz secado en llama se añadió cloruro de titanio (IV) en tolueno (19.5 ml de 1 M, 19.5 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a -45 °C. Se añadió una solución de dimetilzinc (1.2 M en tolueno) (25.5 ml de 1.2 M, 30.6 mmol) a la mezcla de reacción a esta temperatura (-50 a -45 °C). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una solución de 6-metoxi-7-metil-tetralin-1-ona (2 g, 10.51 mmol) en DCM (15 ml) en forma de gotas a -45 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 25 % en heptanos dio 6-metoxi-1,1,7-trimetil-tetralina (1.52 g, 71 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.08 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).

Etapa 2: 1,1,7-trimetiltetralin-6-ol



A una solución agitada de 6-metoxi-1,1,7-trimetil-tetralina (1.5 g, 7.33 mmol) en DCM (15 ml) a -78 °C se añadió una solución de boro tribromuro (1 M en DCM) (15 ml de 1 M, 15 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (10 ml) seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con una solución de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 35 % en heptanos dio 1,1,7-trimetiltetralin-6-ol (1.22 g, 87 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 190.13, encontrada 191.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.06 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).

Etapa 3: 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,7-trimetiltetralin-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-27)

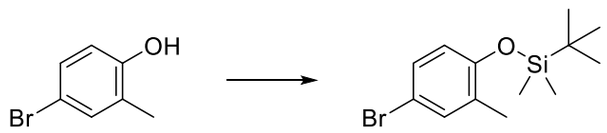


Se preparó 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,7-trimetiltetralin-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-27) a partir de 1,1,7-trimetiltetralin-6-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-24, Etapa 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.47 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 2.73 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.66 - 1.61 (m, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.26 (s, 6H).

Intermediario B-28

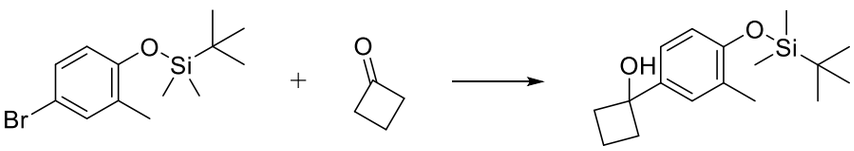
4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: (4-bromo-2-metil-fenoxi)-*terc*-butil-dimetil-silano



A una solución de 4-bromo-2-metilfenol (1 g, 5.35 mmol) en DCM (10 ml) se añadió imidazol (550 mg, 8.08 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsilil (890 mg, 5,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se lavó con un ácido clorhídrico acuoso 0.5 N (2 x 30 ml), salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de heptanos al 100 % logró (4-bromo-2-metil-fenoxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (1.36 g, 84 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.21 (s, 6H).

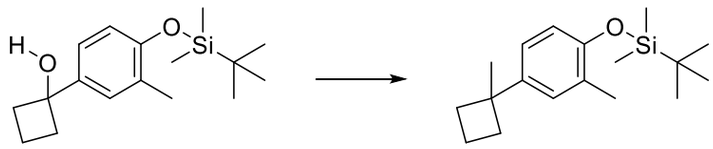
Etapa 2: 1-[4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-3-metil-fenil]ciclobutanol



A una solución de (4-bromo-2-metil-fenoxi)-*terc*-butil-dimetil-silano (1.35 g, 4.48 mmol) en THF (45 ml) enfriado a –78 °C se le añadió lentamente *n*-BuLi en hexanos (1.9 ml de 2.5 M, 4.75 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y se agregó ciclobutanona (347 mg, 0.37 ml, 4.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 h y se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en heptanos dio 1-[4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-3-metil-fenil]ciclobutanol (1.02 g, 77 %). ESI-MS *m/z* calc. 292.19, encontrada 275.3 $(M-17)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.24 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.16

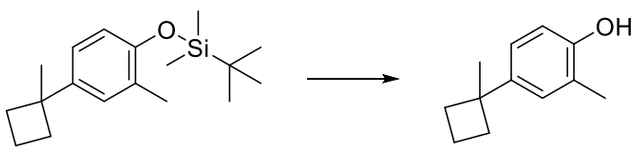
(dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

Etapa 3: *terc*-butil-dimetil-[2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenoxi]silano



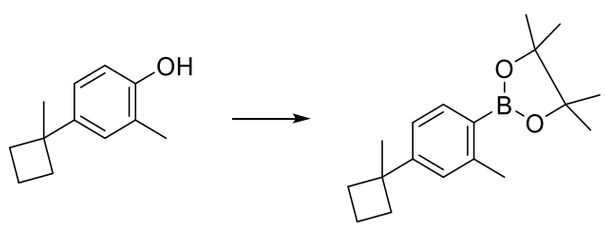
A una solución de 1-[4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-3-metil-fenil]ciclobutanol (800 mg, 2.69 mmol) en DCM (12 ml) enfriado a -78 ° se añadió cloruro de titanio (IV) (en DCM) (6 ml de 1 M, 6 mmol) en forma de gotas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. y se añadió lentamente dimetilzinc (en heptanos) (8 ml de 1 M, 8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se vertió en agua fría (50 ml) mientras se agitaba enérgicamente. La suspensión resultante se diluyó con DCM (50 ml), se agitó durante 5 minutos y se filtró a través de celito. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *terc*-butil-dimetil-[2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenoxi]silano (775 mg, 87 %) (88 % de pureza). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.93 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

Etapa 4: 2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenol



A una solución de *terc*-butil-dimetil-[2-metil-4-(1-metilciclobutil) fenoxi]silano (965 mg, 3.12 mmol) en THF (9 ml) se añadió flúor de tetrabutilamonio (en THF) (3.5 ml de 1 M, 3.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se enfrió con una solución de cloruro de amonio saturado (25 ml). Se añadió acetato de etilo (100 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con agua (3 x 75 ml), salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 5 a 30 % en heptanos dio 2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenol (428 mg, 71 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.92 (s, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.52 (br. s, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.43 (s, 3H).

Etapa 5: 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano(Intermediario B-28)

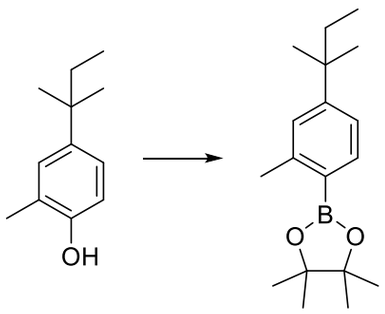


Se preparó 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-28) a partir de 2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.16 - 2.00 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 12H). GCMS *m/z* calc. 286.21, hallado 286.20 (M).

Intermediario B-29

2-[4-(1,1-dimetilpropil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-[4-(1,1-dimetilpropil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-29)

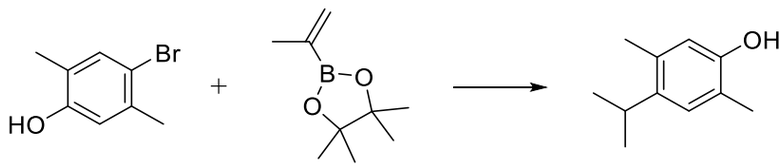


Se preparó 2-[4-(1,1-dimetilpropil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-29) a partir de 2-metil-4-(*terc*-pentil)fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5) mediante el uso de irradiación de microondas a 120 °C durante 1 h. NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.64 - 7.45 (m, 1H), 7.11 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.60 (q, *J*= 7.4 Hz, 2H), 1.28 (s, 12H), 1.21 (s, 6H), 0.60 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H).

Intermediario B-30

2-(4-isopropil-2,5-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

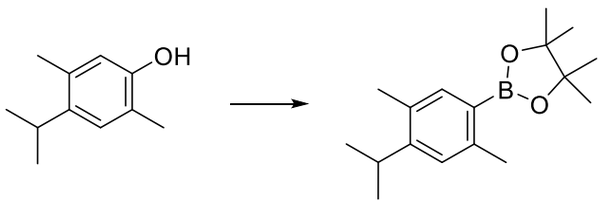
Etapa 1: 4-isopropil-2,5-dimetil-fenol



El 4-bromo-2,5-dimetil-fenol (1.35 g, 6.71 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.68 g, 10.02 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$·DCM (502 mg, 0.61 mmol) y carbonato de potasio acuoso (7 ml de 2 M, 14 mmol) se combinaron en dioxano (25 ml) y se calentaron a 80 °C durante 16 horas. La reacción se filtró y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. Los compuestos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El material crudo se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió Pd/C húmedo (732 mg de 5 % p/p, 0.34 mmol). La reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 3 horas. La reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El solvente se evaporó y la purificación por cromatografía en gel de sílice que eluyó con acetato de etilo al 0-30 % en hexanos dio 4-isopropil-2,5-dimetil-fenol (406 mg,

37 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.96 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.03 (hept, *J*= 6.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (d, *J*= 6.9 Hz, 6H).

Etapa 2: 2-(4-isopropil-2,5-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-30)

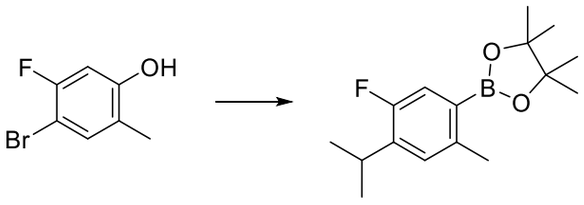


Se preparó 2-(4-isopropil-2,5-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-30) a partir de 4-isopropil-2,5-dimetilfenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-24, Etapa 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.54 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.10 (p, *J*= 6.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.21 (d, *J*= 6.8 Hz, 6H).

Intermediario B-31

2-(5-fluoro-4-isopropil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(5-fluoro-4-isopropil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-31)

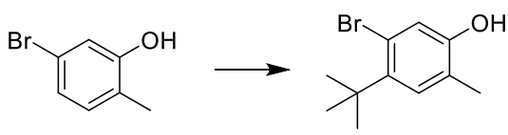


Se preparó 2-(5-fluoro-4-isopropil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-31) a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-metilfenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-30, Etapa 1, seguido de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-24, Etapa 1 que comienza con 5-fluoro-4-isopropil-2-metil-fenol. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.37 (d, J= 11.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H), 3.19 (hept, *J*= 6.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.23 (d, *J*= 6.9 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -126.07 (dd, J(H-F) = 11.2, 7.2 Hz, 1F).

Intermediario B-32

2-(4-*terc*-butil-5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

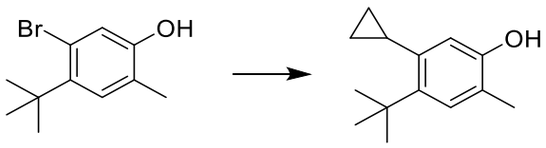
Etapa 1: 5-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-fenol



A una solución de 5-bromo-2-metil-fenol (1 g, 5.35 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (1.6 ml, 16.73 mmol) en heptano (5 ml) enfriado a 0 °C se añadió ácido sulfúrico (570 µl, 10.69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se añadió acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de

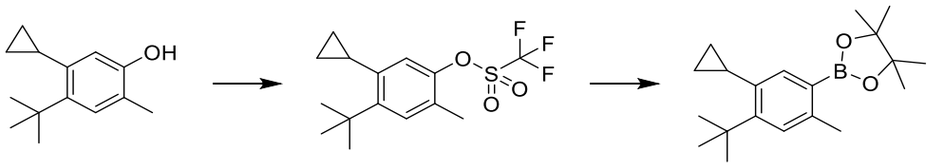
etilo (2x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en hexanos dio 5-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-fenol (760 mg, 58 %). ESI-MS *m/z* calc. 242.03, encontrada 243.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.51 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Etapa 2: 4-*terc*-butil-5-ciclopropil-2-metil-fenol



Una mezcla de 5-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-fenol (300 mg, 1.234 mmol), ácido ciclopropilborónico (165 mg, 1.921 mmol Pd(dppf)Cl_2 (70 mg, 0.1278 mmol) y carbonato de potasio (350 mg, 2.532 mmol) en dioxano (3 ml) se desgasificó bajo nitrógeno, se selló y se calentó a 100 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en hexanos para obtener 4-*terc*-butil-5-ciclopropil-2-metil-fenol (165 mg, 65 %). ESI-MS *m/z* calc. 204.15, encontrada 205.08 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.10 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.26 (td, *J*= 9.0, 3.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (dt, *J*= 8.5, 3.1 Hz, 2H), 0.77 - 0.69 (m, 2H).

Etapa 3: 2-(4-*terc*-butil-5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-32)

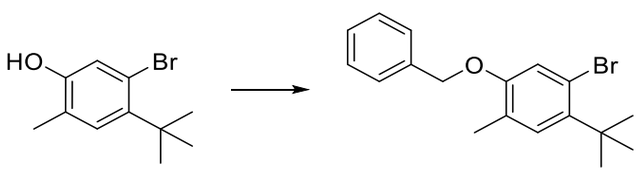


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-32) a partir de 4-*terc*-butil-5-ciclopropil-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-24, Etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 314.2417, encontrada 315.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.31 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.30 (s, 12H), 1.00 - 0.92 (m, 2H), 0.88 - 0.83 (m, 2H).

Intermediario B-33

2-(4-*terc*-butil-5-isopropil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

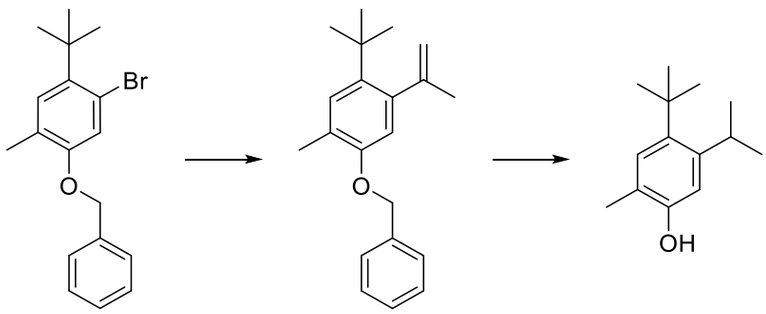
Etapa 1: 1-benciloxi-5-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-benceno



Una solución de 5-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-fenol (Intermediario B-32, Etapa 1, 658 mg, 2.706 mmol), bromuro de bencilo (355 µl, 2.99 mmol) y carbonato de potasio (450 mg, 3.26 mmol) en ACN (7 ml) se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla reacción se inactivó con agua y la capa

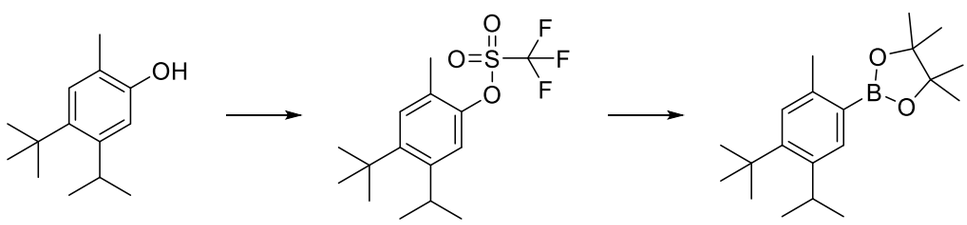
acuosa se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos dio 1-benciloxi-5-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-benceno (750 mg, 83 %) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.48 - 7.37 (m, 4H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.25 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

Etapa 2: 4-*terc*-butil-5-isopropil-2-metil-fenol



Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió a un vial de microondas cargado con 1-benciloxi-5-bromo-4-*terc*-butil-2-metil-benceno (235 mg, 0.71 mmol) en dioxano (2.5 ml) Pd(dppf)Cl_2 (40 mg, 0.07 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (240 mg, 1.43 mmol) y carbonato de sodio (1 ml de 2 M, 2 mmol). La mezcla de reacción se selló y calentó hasta 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en hexanos para obtener 1-benciloxi-4-*terc*-butil-5-isopropenil-2-metil-benceno (139 mg, 67 %), que se recogió en THF (2 ml) y se añadió Pd/C (húmedo) (100 mg, 0.1 mmol) y se desgasificó al vacío y se colocó un globo con hidrógeno en él. Se agitó durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno, se filtró y el solvente se evaporó para obtener 4-*terc*-butil-5-isopropil-2-metil-fenol (80 mg, 55 %). ESI-MS *m/z* calc. 206.17, encontrada 206.73 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.81 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.44 (p, *J*= 6.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.15 (d, *J*= 6.7 Hz, 6H).

Etapa 3: 2-(4-*terc*-butil-5-isopropil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-33)

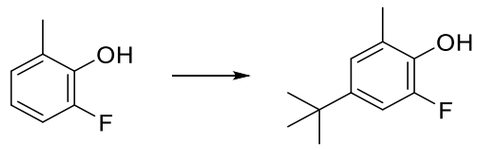


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-5-isopropil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-33) a partir de 4-*terc*-butil-5-isopropil-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-24, Etapa 1. ESI-MS *m/z* calc. 316.26, encontrada 317.3 $(M+1)^+$.

Intermediario B-34

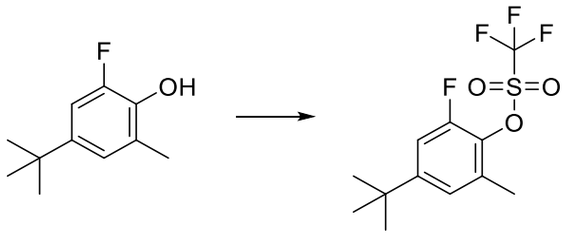
2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 4-*terc*-butil-2-fluoro-6-metil-fenol



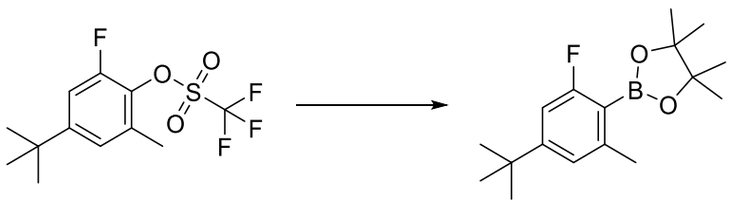
A una suspensión agitadora de cloruro de aluminio (32 mg, 0.24 mmol) en 2-fluoro-6-metil-fenol (200 mg, 0.16 ml, 1.59 mmol) se añadió 2-cloro-2-metil-propano (255 mg, 0.3 ml, 2.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se agregó acetato de etilo (10 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4-*terc*-butil-2-fluoro-6-metil-fenol (183 mg, 63 %) como un aceite púrpura. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.96-6.91 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -142.1 (d, *J* = 12.3 Hz, 1F).

Etapa 2: (4-*terc*-butil-2-fluoro-6-metil-fenil) trifluorometanosulfonato



A una solución de 4-*terc*-butil-2-fluoro-6-metil-fenol (4.8 g, 24.97 mmol) en DCM (100 ml) que contiene piridina (3.91 g, 4 ml, 49.46 mmol) a 0 °C se añadió anhídrido tríflico (8.38 g, 5 ml, 29.72 mmol) en forma de gotas. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de carbonato de hidrógeno de sodio saturado (50 ml). Las capas se separaron y el orgánico se lavó sucesivamente con HCl 0.5 N (50 ml), carbonato de sodio saturado (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 5 a 20 % en heptanos para dar (4-*terc*-butil-2-fluoro-6-metil-fenil) trifluorometanosulfonato (7.44 g, 91 %) un aceite claro. ESI-MS *m/z* calc. 314.06, encontrada 312.86 $(M-1)^-$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.11-7.08 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)

Etapa 3: 2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-34)



Una mezcla de (4-*terc*-butil-2-fluoro-6-metil-fenil) trifluorometanosulfonato (500 mg, 1.51 mmol), bis(pinacolato)diboro (420 mg, 1.65 mmol), acetato de potasio (370 mg, 3.77 mmol), XPhos (144 mg, 0.30 mmol), acetato de paladio (34 mg, 0.15 mmol) y cloruro de litio (13 mg, 0.31 mmol) en dioxano (4 ml) se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de argón durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se

lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó con sulfato de magnesio y se concentró. La purificación del crudo por cromatografía de fase inversa mediante el uso de acetonitrilo de 20 a 95 % en agua (ácido fórmico al 0.1 %) dio 2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-34, 68 mg, 15 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.95 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 11.4, 0.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.37 (s, 12H), 1.28 (s, 9H). ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -104.4 (d, *J* = 11.3 Hz, 1F).

Intermediario B-35

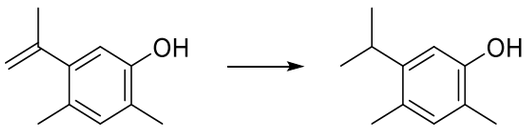
2-(5-isopropil-2,4-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 5-isopropenil-2,4-dimetil-fenol



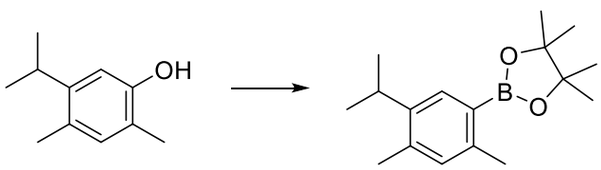
A una mezcla de 5-bromo-2,4-dimetil-fenol (200 mg, 0.83 mmol), isopropeniltrifluoroborato de potasio (156 mg, 1.05 mmol) y carbonato de potasio (422 mg, 3.05 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (64 mg, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se sometió a radiación de microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para dar 5-isopropenil-2,4-dimetil-fenol (214 mg, 99 %). ESI-MS *m/z* calc. 162.10, encontrada 161.0 $(M-1)^-$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.91 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.14 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.81 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.99 (s, 3H)

Etapa 2: 5-isopropil-2,4-dimetil-fenol



Una solución de 5-isopropenil-2,4-dimetil-fenol (1.63 g, 7.92 mmol) en metanol (20 ml) que contenía Pd/C (84 mg, 10 % p/p, 0.08 mmol) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 2 a 5 % en heptano para proporcionar 5-isopropil-2,4-dimetil-fenol (1.41 g, 93 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 164.12, encontrada 163.1 $(M-1)^-$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.88 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Etapa 3: 2-(5-isopropil-2,4-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-35)



Se preparó 2-(5-isopropil-2,4-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-35, 336 mg, 98 %) a partir de 5-isopropil-2,4-dimetil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Intermediario B-36

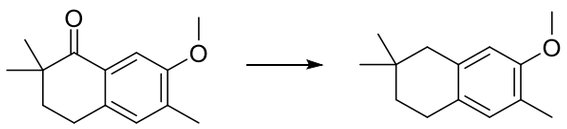
4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,7-trimetiltetralin-6-il)-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 7-metoxi-2,2,6-trimetil-tetralin-1-ona



A una solución agitada de 7-metoxi-6-metil-tetralin-1-ona (200 mg, 1.05 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (210 mg, 60 % p/p, 5.25 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1 h a 0 °C, se añadió lentamente yodometano (684 mg, 0.3 ml, 4.82 mmol) en THF seco (0.5 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición lenta en forma de gotas de agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml), se lavó con agua (5 ml), salmuera (5 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 7-metoxi-2,2,6-trimetil-tetralin-1-ona (260 mg, 100 %). ESI-MS *m/z* calc. 218.13, encontrada 219.0 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.44 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).

Etapa 2: 7-metoxi-2,2,6-trimetil-tetralina



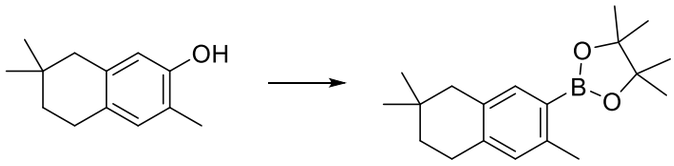
A una solución de 7-metoxi-2,2,6-trimetil-tetralin-1-ona (4.15 g, 18.53 mmol) en TFA (70 ml) se añadió Et_3SiH (13.1 g, 18 ml, 112.7 mmol) en forma de gotas y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y salmuera (40 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 7-metoxi-2,2,6-trimetil-tetralina (9 g, 100 %). ESI-MS *m/z* calc. 204.15, encontrada 205.08 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.85 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.51 (t, 6.6Hz, 2H), 0.97 (s, 6H).

Etapa 3: 3,3,7-trimetiltetralin-6-ol



Se agregó tribromuro de boro en DCM (37 ml de 1 M, 37 mmol) en forma de gotas a una solución de 7-metoxi-2,2,6-trimetil-tetralina (9 g, 18.5 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A continuación, la mezcla se vertió en porciones sobre agua helada (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 30 % en heptano para dar 3,3,7-trimetiltetralin-6-ol (2.5 g, 70 %). ESI-MS *m/z* calc. 190.13, encontrada 189.0 $(M-1)^-$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.84 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.44 (br s, 1H), 2.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.96 (s, 6H).

Etapa 2: 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,7-trimetiltetralin-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-36)

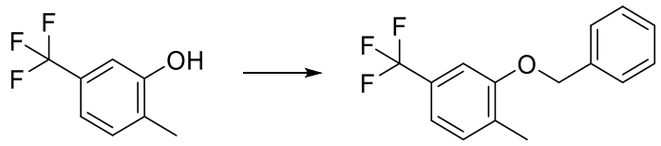


Se preparó 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,3,7-trimetetralin-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-36) a partir de 3,3,7-trimetiltetralin-6-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-26, (Etapa 4 y Etapa 5) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.45 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.53 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.32 (s, 12H), 0.95 (s, 6H).

Intermediario B-37

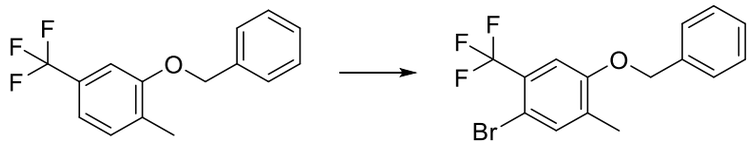
2-[4-isopropil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-benciloxi-1-metil-4-(trifluorometil)benceno



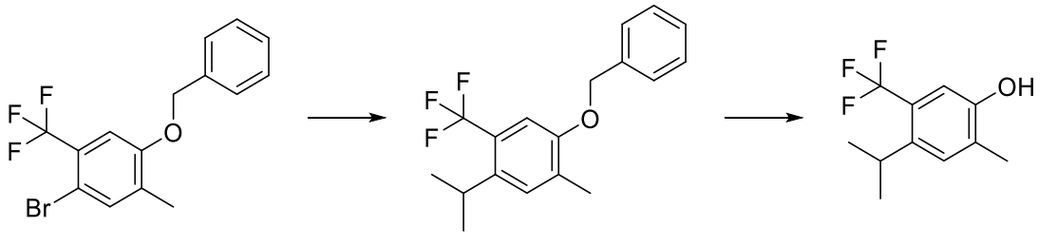
Una solución de 2-metil-5-(trifluorometil)fenol (2 g, 11.35 mmol) en DMF (15 ml) se trató con hidruro de sodio (685 mg de 60 % p/p, 17.13 mmol) a 0 ºC. Se añadió bromuro de bencilo (1,700 µl, 14.29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos dio 2-benciloxi-1-metil-4-(trifluorometil)benceno (2.65 g, 88 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.48 - 7.38 (m, 4H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.26 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.32 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -62.20.

Etapa 2: 1-benciloxi-4-bromo-2-metil-5-(trifluorometil)benceno



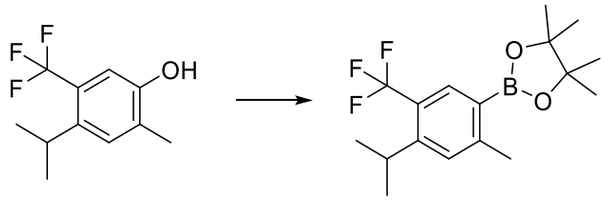
Una solución de 2-benciloxi-1-metil-4-(trifluorometil)benceno (2.4 g, 9.01 mmol) y acetato de sodio (925 mg, 11.27 mmol) en ácido acético (2 ml) se trató con bromo molecular (1.80 g, 580 µl, 11.29 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, y se inactivó con agua y tiosulfato de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de hexanos dio 1-benciloxi-4-bromo-2-metil-5-(trifluorometil)benceno (2 g, 25 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.49 - 7.33 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -62.21 (s, 3F).

Etapa 3: 4-isopropil-2-metil-5-(trifluorometil)fenol



Un vial de microondas de 20 ml cargado con 1-benciloxi-4-bromo-2-metil-5-(trifluorometil)benceno (2 g, 3.59 mmol), CPhos (101 mg, 0.23 mmol), $Pd(OAc)_2$ (26 mg, 0.12 mmol) se evacuó/rellenó con nitrógeno. Se añadió THF (10 ml) seguido de bromo(isopropil)zinc (18 ml de 0.5 M, 9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, y se inactivó con una solución de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice mediante el uso de hexanos dio 1-benciloxi-4-isopropil-2-metil-5-(trifluorometil)benceno (1.3 g, 59 %). El intermediario obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió Pd/C (430 mg de 10 % p/p, 0.40 mmol). La mezcla se roció con hidrógeno de un globo mientras se agitaba a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en hexanos para proporcionar 4-isopropil-2-metil-5-(trifluorometil)fenol (800 mg, 43 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.18 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.22 (d, *J*= 6.8 Hz, 6H).

Etapa 4: 2-[4-isopropil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-37)



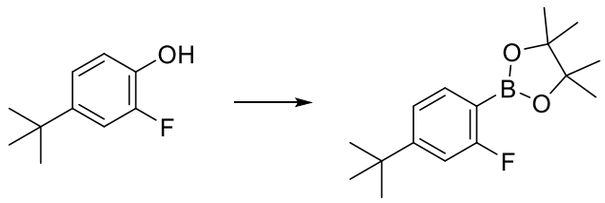
Se preparó 2-[4-isopropil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-37) a partir de 4-isopropil-2-metil-5-(trifluorometil)fenol mediante el uso de un

procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ESI-MS *m/z* calc. 328.18, encontrada 329.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.97 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.31 (hept, *J*= 6.7 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.34 (s, 12H), 1.24 (d, *J*= 6.7 Hz, 6H).

Intermediario B-38

2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-38)

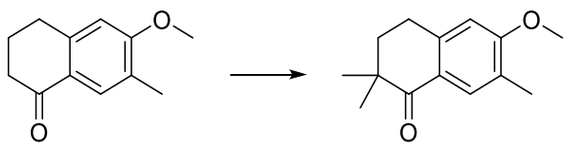


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-38, 1.46 g, 95 %) a partir de 4-*terc*-butil-2-fluoro-fenol, mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.7, 1.6 Hz, 1H), 1.36 (s, 12H), 1.31 (s, 9H). ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -102.9 (dd, *J* = 11.6, 6.8 Hz, 1F).

Intermediario B-39

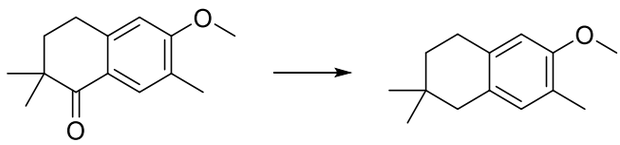
4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,7-trimetiltetralin-6-il)-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 6-metoxi-2,2,7-trimetil-tetralin-1-ona



A una solución de 6-metoxi-7-metil-tetralin-1-ona (1 g, 5.26 mmol) y yodometano (3.88 g, 1.7 ml, 27.31 mmol) en THF (14 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio en forma de porciones en aceite mineral (841 mg, 60 % p/p, 21.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió a 0 °C y se agregó agua (10 ml) cuidadosamente. El residuo se diluyó con una solución acuosa de HCl a 1 M (60 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). La capa orgánica combinada se combinó y se lavó con salmuera (40 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en heptanos para proporcionar 6-metoxi-2,2,7-trimetil-tetralin-1-ona (952 mg, 83 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 218.13, encontrada 219.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.83 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.21 (s, 6H).

Etapa 2: 6-metoxi-2,2,7-trimetil-tetralina



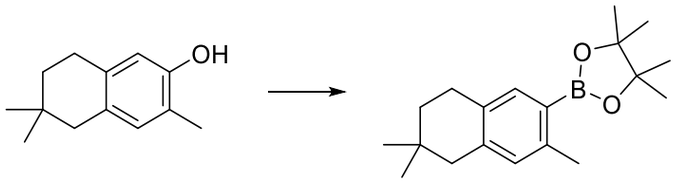
Se añadió una solución de 6-metoxi-2,2,7-trimetil-tetralin-1-ona (952 mg, 4.36 mmol) en metanol (7 ml) a una mezcla de cloruro de paladio (II) (70 mg, 0.39 mol) y poli(metilhidrosiloxano) (2.11 g, 2.1 ml, 35.14 mmol) en metanol (14 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 80 °C durante 2.5 horas. Se añadió una segunda porción de poli(metilhidrosiloxano) (2.11 g, 2.1 ml, 35.14 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a 80 °C durante 18 horas. Se añadió una tercera porción de poli(metilhidrosiloxano) (2.11 g, 2.1 ml, 35.14 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a 80 °C durante 4 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol anhidro (20 ml), luego se agregaron cloruro de paladio (II) (70 mg, 0.39 mmol) y una cuarta porción de poli(metilhidrosiloxano) (8 g, 8 ml, 133.84 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó a 80 °C durante 48 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en heptanos para proporcionar 6-metoxi-2,2,7-trimetil-tetralina (538 mg, 60 %) como un aceite de color amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.80 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.54 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, solapado con agua), 0.98 (s, 6H).

Etapa 3: 2,2,7-trimetiltetralin-6-ol



A una solución de 6-metoxi-2,2,7-trimetil-tetralina (538 mg, 2.62 mmol) en DCM anhidro (35 ml) a -70 °C se agregó en forma de gotas una solución de boro tribromuro (1.3 g, 0.5 ml, 5.19 mmol) en DCM (5 ml). Después la mezcla se agitó a -60 °C durante 2 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La reacción se inactivó con metanol (20 ml), se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,2,7-trimetiltetralin-6-ol crudo (500 mg, 100 %). ESI-MS *m/z* calc. 190.14, encontrada 191.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.81 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.90 (s, 6H).

Etapa 4: 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,7-trimetiltetralin-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-39)



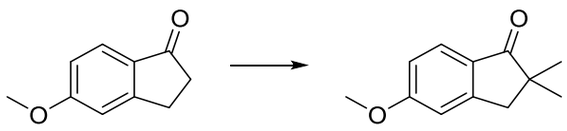
Se preparó 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,7-trimetiltetralin-6-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-39) a partir de 2,2,7-trimetiltetralin-6-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado

en el Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ESI-MS *m/z* calc. 300.22, encontrada 301.2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.52 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.57 - 1.53 (m, 2H, solapado con agua), 1.34 (s, 12H), 0.97 (s, 6H).

Intermediario B-40

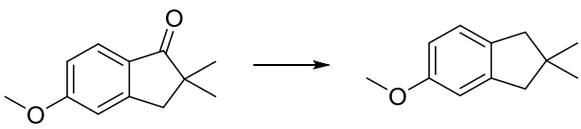
4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,6-trimetilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 5-metoxi-2,2-dimetil-indan-1-ona



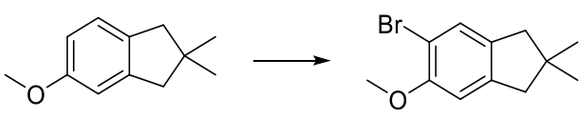
El hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (5 g, 125.01 mmol) se añadió lentamente a 0 °C a una solución de 5-metoxiindano-1-ona (5 g, 30.83 mmol) y yodometano (22.8 g, 10 ml, 160.63 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml). El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en 1 M HCl acuoso (60 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera en una relación 1:1 (40 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 15 % en heptanos para dar 5-metoxi-2,2-dimetil-indan-1-ona (5.45 g, 93 %) como un aceite de color amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 190.09, encontrada 191.1 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 1.22 (s, 6H).

Etapa 2: 5-metoxi-2,2-dimetil-indano



Se añadió una solución de 5-metoxi-2,2-dimetil-indan-1-ona (5.45 g, 28.62 mmol) en metanol (40 ml) a una mezcla de cloruro de paladio (II) (440 mg, 2.48 mol) y poli(metilhidrosiloxano) (14.08 g, 14 ml, 234.24 mmol) en metanol (80 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo de 0 a 15 % en heptanos para dar 5-metoxi-2,2-dimetil-indano (4.7 g, 93 %) como un aceite incoloro. GCMS *m/z* calc. 176.12, encontrada 176.10 (M),^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (br. s, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.15 (s, 6H).

Etapa 3: 5-bromo-6-metoxi-2,2-dimetil-indano



A una solución de 5-metoxi-2,2-dimetil-indano (1.26 g, 6.91 mmol) en acetonitrilo (35 ml) se añadió NBS (1.35 g, 7.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 h. Se

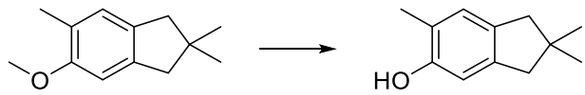
diluyó con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con una bicarbonato de sodio acuoso saturado /10 % Na2SO3 acuoso 1/1 (80 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice con acetato de etilo de 0 a 15 % en heptanos para dar 5-bromo-6-metoxi-2,2-dimetil-indano (1.17 g, 65 %) como un aceite amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 254.03, encontrada 255.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.31 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.68 - 2.62 (m, 4H), 1.14 (s, 6H).

Etapa 4: 5-metoxi-2,2,6-trimetil-indano



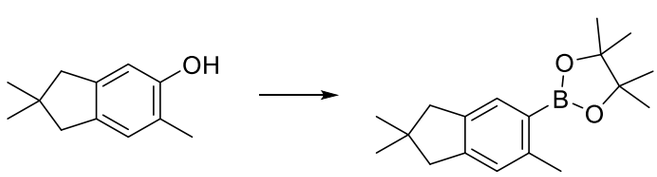
A una solución de 5-bromo-6-metoxi-2,2-dimetil-indano (1.17 g, 4.46 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió ácido metilborónico (536 mg, 8.95 mmol) y carbonato de potasio (1.85 g, 13.39 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se añadió $Pd(dppf)_2Cl_2$·DCM (370 mg, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (25 ml), y se filtró por celite. El filtrado se evaporó bajo presión y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en hexanos para obtener 5-metoxi-2,2,6-trimetil-indano (0.66 g, 74 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.93 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.15 (s, 6H).

Etapa 5: 2,2,6-trimetilindan-5-ol



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se disolvió 5-metoxi-2,2,6-trimetil-indano (0.66 g, 3.47 mmol) en DCM (45 ml) y se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción se añadió tribromuro de boro en forma de gotas en DCM (6.5 ml de 1 M, 6.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (7 ml) seguido por la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio (14 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 5 a 25 % en hexanos dio 2,2,6-trimetilindan-5-ol (0.55 g, 88 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.93 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.15 (s, 6H).

Etapa 6: 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,6-trimetilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano



Se preparó 4,4,5,5-tetrametil-2-(2,2,6-trimetilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-40) a partir de 2,2,6-trimetilindan-5-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 286.21, encontrada 287.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.57 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 1.12 (s, 6H).

Intermediario B-41

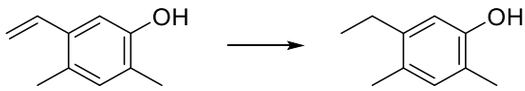
2-(5-etil-2,4-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2,4-dimetil-5-vinil-fenol



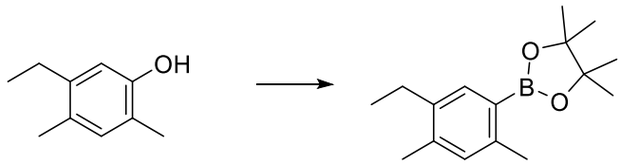
Una mezcla de 5-bromo-2,4-dimetil-fenol (200 mg, 0.85 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (137 mg, 1.02 mmol) y carbonato de potasio (412 mg, 2.98 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se desgasificó con argón durante 10 minutos. Se añadió la mezcla de $Pd(dppf)Cl_2$ (36 mg, 0.05 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó con gel de sílice por cromatografía ultrarrápida mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en heptanos para dar 2,4-dimetil-5-vinil-fenol (100 mg, 77 %) como aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 148.09, encontrada 146.97 $(M-1)^-$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.90 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 5.55 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 10.8, 1.1 Hz, 1H), 4.49 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

Etapa 2: 5-etil-2,4-dimetil-fenol



Una suspensión de 2,4-dimetil-5-vinil-fenol (930 mg, 5.79 mmol) y paladio sobre carbono (200 mg, 10 % p/p, 0.19 mmol) en metanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol (10 ml) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en heptanos dio 5-etil-2,4-dimetil-fenol (960 mg, 95 %). ESI-MS *m/z* calc. 150.10, encontrada 149.0 $(M-1)^-$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.87 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.47 (br s, 1H), 2.53 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.17 (t, 7.6 Hz, 3H)

Etapa 3: 2-(5-etil-2,4-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-41)



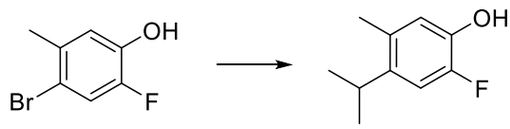
Se preparó 2-(5-etil-2,4-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-41) a partir de 5-etil-2,4-dimetil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el

Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.53 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.59 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

Intermediario B-42

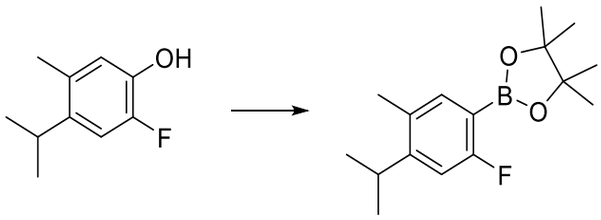
2-(2-fluoro-4-isopropil-5-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-fluoro-4-isopropil-5-metil-fenol



4-bromo-2-fluoro-5-metil-fenol (937 mg, 4.57 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.57 g, 9.33 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (353 mg, 0.43 mmol) y carbonato de potasio acuoso (4.8 ml de 2 M, 9.6 mmol) se combinaron en dioxano (17 ml) y se calentaron a 80 °C durante 16 horas. La reacción se filtró y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. Los compuestos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El material crudo se disolvió en metanol (15 ml) y se añadió Pd/C húmedo (500 mg de 5 % p/p, 0.23 mmol). La reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El solvente se evaporó y la purificación por cromatografía de gel de sílice que eluyó con acetato de etilo al 0-30 % en hexanos dio 2-fluoro-4-isopropil-5-metil-fenol (618 mg, 80 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.92 (d, *J*= 12.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 4.84 (d, *J*= 3.8 Hz, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.17 (d, *J*= 6.8 Hz, 6H).

Etapa 2: 2-(2-fluoro-4-isopropil-5-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-42)

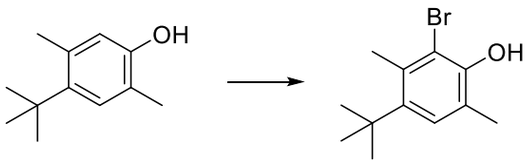


Se preparó 2-(2-fluoro-4-isopropil-5-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-42) a partir de 2-fluoro-4-isopropil-5-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-24 (Etapa 1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.48 (d, *J*= 6.4 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*= 11.0 Hz, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (s, 12H), 1.20 (d, *J*= 6.8 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -106.81 (dd, *J* = 11.0, 6.5 Hz, 1F).

Intermediario B-43

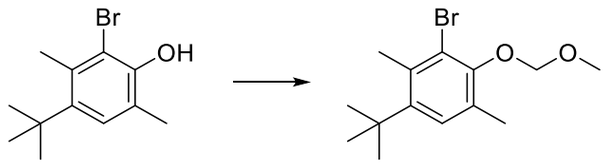
2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-3,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-bromo-4-*terc*-butil-3,6-dimetil-fenol



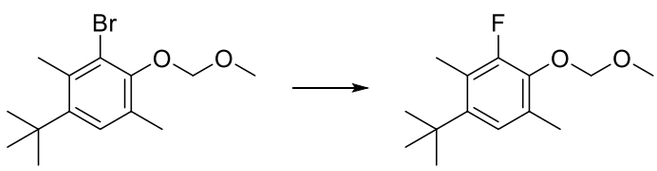
A una solución de 4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenol (10.1 g, 48.16 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió NBS (11 g, 61.80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió NBS adicional (8 g, 44.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agitación de bicarbonato de sodio saturado (100 ml), tiosulfato de sodio (100 ml) y MTBE (200 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con heptanos (30 ml). El sólido se eliminó por filtración y se lavó con heptanos. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en heptanos para dar 2-bromo-4-*terc*-butil-3,6-dimetil-fenol (12.3 g, 99 %) como un sólido amarillo claro. GCMS *m/z* calc. 256.04, encontrada 255.80 (M). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.07 - 7.04 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H).

Etapa 2: 3-bromo-1-*terc*-butil-4-(metoximetoxi)-2,5-dimetil-benceno



A una solución de 2-bromo-4-*terc*-butil-3,6-dimetil-fenol (66 mg, 0.26 mmol) y DIPEA (103.88 mg, 0.14 ml, 0.80 mmol) en DCM (2 ml) se añadió éter de clorometilo (53 mg, 0.05 ml, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 21 horas y se diluyó con DCM (80 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 3 bromo-1-*terc*-butil-4-(metoximetoxi)-2,5-dimetil-benceno (70 mg, 80 %) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.13 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

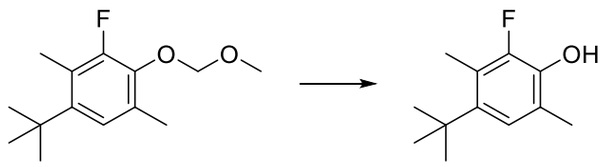
Etapa 3: 1-*terc*-butil-3-fluoro-4-(metoximetoxi)-2,5-dimetil-benceno



A una solución de 3-bromo-1-*terc*-butil-4-(metoximetoxi)-2,5-dimetil-benceno (1.09 g, 3.61 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se le añadió lentamente una solución de *n*-BuLi en hexanos (1.7 ml de 2.5 M, 4.25 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos después de lo cual, se añadió una solución de N-fluorobencenosulfonimida (1.3 g, 4.12 mmol) en THF (20 ml) en forma de gotas durante 20 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se

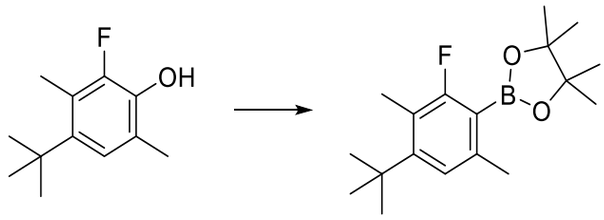
lavaron con agua (40 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en heptanos para proporcionar 1-*terc*-butil-3-fluoro-4-(metoximetoxi)-2,5-dimetil-benceno (827 mg, 72 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.93 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -131.65 (s, 1F).

Etapa 4: 4-*terc*-butil-2-fluoro-3,6-dimetil-fenol



Se añadió ácido clorhídrico acuoso (3 ml de 6 M, 18 mmol) a una solución de 1-*terc*-butil-3-fluoro-4-(metoximetoxi)-2,5-dimetil-benceno (827 mg, 2.62 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo mediante el uso de MTBE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en heptanos para proporcionar 4-*terc*-butil-2-fluoro-3,6-dimetil-fenol (508 mg, 99 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.89 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -142.65 (s, 1F).

Etapa 5: 2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-3,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-43)



Se preparó 2-(4-*terc*-butil-2-fluro-3,6-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-43) a partir de 4-*terc*-butil-2-fluoro-3,6-dimetil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-24, (Etapa 1). ESI-MS *m/z* calc. 306.22, encontrada 307.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.96 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 1.43 - 1.38 (m, 21H).

Intermediario B-44

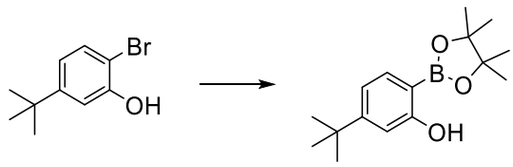
terc-butil(5-*terc*-butil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)dimetilsilano

Etapa 1: 2-bromo-5-*terc*-butilfenol



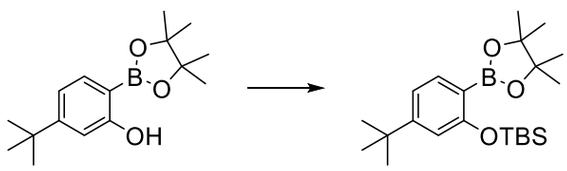
A una solución agitada de 3-*terc*-butilfenol (300 g, 1997 mmol) en DCM (3 L) se añadió bromo molecular (325.53 g, 2037 mmol) en forma de gotas a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con tiosulfato de sodio saturado a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 % a 10 % de acetato de etilo en éter para lograr 2-bromo-5-*terc*-butilfenol (295 g, 65 %) LCMS: (ESI, *m/z*) $[M - 1]^-$ = 227.0.

Etapa 2: 5-*terc*-butil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-2-il)fenol



A una mezcla agitada de 2-bromo-5-*terc*-butilfenol (295 g, 1288 mmol) y acetato de potasio (189.54 g, 1931 mmol) en dioxano (2.8 L) y agua (200 ml) se añadió acetato de potasio (189.54 g, 1931 mmol), bis(pinacolato)diboro (360 g, 1416.3 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (47.11 g, 64.4 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en éter para proporcionar 5-*terc*-butil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (135.5 g, 38 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.78-7.75 (m, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 1.35 (s, 12H), 1.30 (s, 9H).

Etapa 3: *terc*-butil(5-*terc*-butil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)dimetilsilano

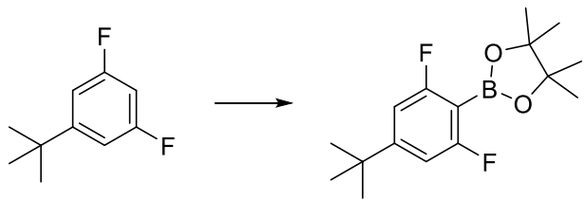


A una mezcla agitada de 5-*terc*-butil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (135 g, 489 mmol) e imidazol (37 g, 538 mmol) en dimetilformamida (2 L) se le agregó TBSCl (81 g, 537 mmol) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en éter para proporcionar *terc*-butil(5-*terc*-butil-2-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)dimetilsilano (Intermediario B-44, 50 g. 26 %) como un sólido blanco. MS (ESI, *m/z*): $[M+1]^+$ = 391.35. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.71-7.65 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 1.35 (s, 12H), 1.31 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

Intermediario B-45

2-(4-*terc*-butil-2,6-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2,6-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-45)

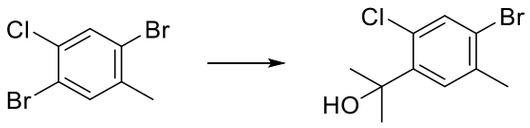


Se agregó *n*-BuLi en hexanos (0.3 ml de 1.6 M, 0.48 mmol) lentamente a una solución de agitación de 1-*terc*-butil-3,5-difluoro-benceno (91 mg, 0.4 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 1 h antes de que se añadiera lentamente una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (118 mg, 0.13 ml, 0.64 mmol) en THF (1 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación del crudo por cromatografía de fase inversa mediante el uso de acetonitrilo de 50 a 95 % en agua que contiene ácido fórmico al 0.1 % dio 2-(4-*terc*-butil-2,6-difluoro-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-45, 14 mg, 9 %) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 6.88-6.83 (m, 2H), 1.38 (s, 12H), 1.28 (s, 9H). ^{19}F-NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -101.0 (d, *J* = 9.7 Hz, 2F).

Intermediario B-46

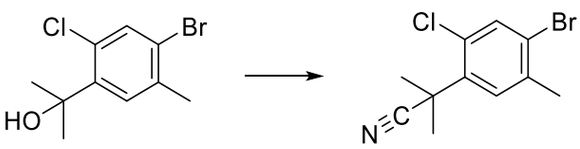
Ácido 2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metil-propanoico

Etapa 1: 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)propan-2-ol



A una solución de 1,4-dibromo-2-cloro-5-metil-benceno (504 mg, 1.68 mmol) en éter dietílico (13 ml), se enfrió hasta -78 °C se añadió *n*-BuLi (0.7 ml de 2.5 M en hexanos, 1.75 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió acetona (0.4 ml, 5.5 mmol) en forma de gotas y la agitación continuó durante 90 min a -78 °C. El baño de hielo seco se eliminó y la reacción se enfrió inmediatamente mediante la adición lenta de cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo/heptanos) proporcionó 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)propan-2-ol (367 mg, 77 %). ESI-MS *m/z* calc. 261.98, encontrada 245.1 $(M-17)^{+}$.

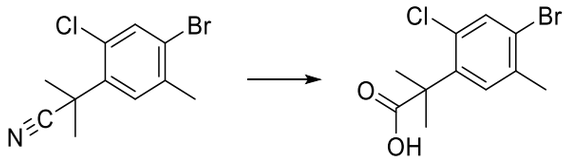
Etapa 2: 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2-metil-propanonitrilo



A una solución de trimetilsililformonitrilo (79 mg, 0.1 ml, 0.78 mmol) y bromuro de indio (15 mg, 0.04 mmol) en DCM (0.7 ml) a temperatura ambiente se añadió en forma de gotas una solución de

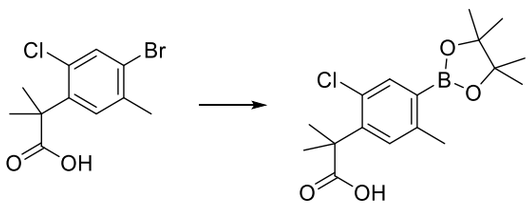
2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)propan-2-ol (100 mg, 0.36 mmol) en DCM (0.7 ml) durante 5 min y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Luego se añadió trimetilsililformonitrilo (79.3 mg, 0.1 ml, 0.78 mmol) y bromuro de indio (13 mg, 0.038 mmol) adicionales y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida y luego se coevaporó con DCM (2 x 20 ml) para proporcionar 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2-metil-propanonitrilo (103 mg, 71 %) como un aceite marrón. ESI-MS *m/z* calc. 270.97, encontrada 272.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.63 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.86 (s, 6H).

Etapa 3: Ácido 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2-metil-propanoico



Se añadió hidróxido de potasio (4 ml de 40 % p/v, 29 mmol) a una solución de 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2-metil-propanonitrilo (450 mg, 1.49 mmol) en dietilenglicol (3 ml) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 3 días en un tubo sellado. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml), y se lavó con MTBE (20 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 1-2 mediante el uso de HCl acuoso 3 M y se extrajo con MTBE (3 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (5-95 % de acetonitrilo/agua (ácido fórmico al 0.1 %) proporcionó ácido 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2-metil-propanoico (140 mg, 32 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 289.97, encontrada 291.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.58 (s, 1H), 7.29 (s, 1H, solapado con pico de solvente), 2,42 (s, 3H), 1.66 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 289.97, encontrada 291.0 $(M+1)^+$.

Etapa 4: Ácido 2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metil-propanoico (Intermediario B-46)

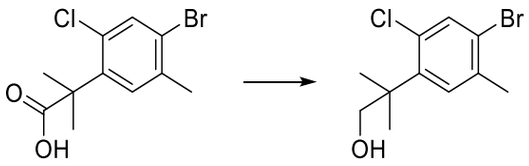


Se preparó ácido 2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metil-propanoico (Intermediario B-46, 0.76 g, 55 %) mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-1 (Etapa 2) como un sólido marrón. ESI-MS *m/z* calc. 338.15, encontrada 339.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.77 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.35 (s, 12H).

Intermediario B-47

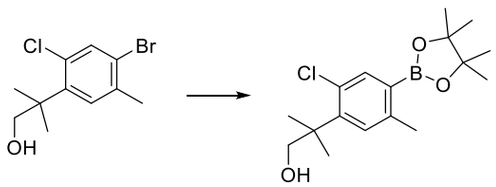
Ácido 2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metil-propan-1-ol

Etapa 1: 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2-metil-propan-1-ol



A una solución de ácido 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2-metil-propanoico (1.49 g, 5.11 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se añadió una solución compleja de borano-THF en THF (11 ml de 1 M, 11 mmol) y la solución se agitó a 70 °C durante 1 h. Una vez que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó junto con solución acuosa de HCl 1 N (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2-metil-propan-1-ol (1.4 g, 99 %) como un aceite transparente. ESI-MS *m/z* calc. 275.99, encontrada 259.0 $(M-17)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.55 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.60 (brs, 1H), 1.47 (s, 6H).

Etapa 2: 2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metil-propan-1-l (Intermediario B-47)



Se preparó 2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metil-propan-1-ol (1.04 g, 59 %) mediante el uso del procedimiento análogo al del Intermediario B-1 (Etapa 2) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 324.17, encontrada 325.2 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.75 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.35 (s, 12H).

Intermediario B-48

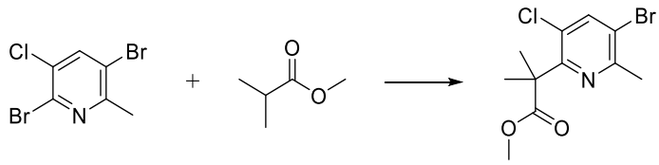
2-[3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-2-metil-propan-1-ol

Etapa 1: 2,5-dibromo-3-cloro-6-metil-piridina



A una suspensión de 5-bromo-3-cloro-6-metil-piridin-2-ol (1.49 g, 6.1 mmol) en tolueno (25 ml) se añadió oxibromuro de fósforo (2.52 g, 8.8 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C y se agitó durante 21 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se agitó vigorosamente durante 15-30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 10 % en heptano proporcionó 2,5-dibromo-3-cloro-6-metil-piridina (1.59 g, 83 %) como un sólido naranja. ESI-MS *m/z* calc. 282.84, encontrada 283.8 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 2.64 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(5-bromo-3-cloro-6-metil-2-piridil)-2-metil-propanoato de metilo



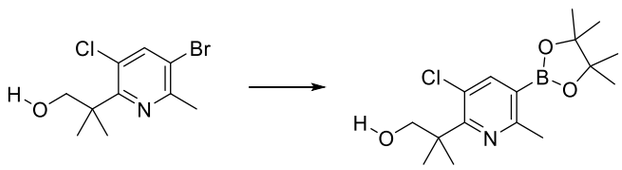
A un matraz secado con llama se añadió diisopropilamina (910 mg, 1.26 ml, 9 mmol) y THF (20 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se trató con una solución de *n*-BuLi en hexanos (3.6 ml de 2.5 M, 9. mmol). El matraz se transfirió a un baño de hielo/agua y se agitó durante 20 minutos antes de enfriarse nuevamente a -78 °C. Se añadió 2-metilpropanoato de metilo (918 mg, 1.03 ml, 9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Después de 1 hora, se añadió una solución de 2,5-dibromo-3-cloro-6-metil-piridina (939 mg, 3 mmol) en THF (4 ml), se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla cruda se dividió entre cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y acetato de etilo (75 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (75 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 10 % en heptano proporcionó 2-(5-bromo-3-cloro-6-metil-2-piridilo)-2-metil-propanoato de metilo (515 mg, 53 %) como un sólido amarillo pálido. ESI-MS *m/z* calc. 304.98, encontrada 306.0 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).

Etapa 3: 2-(5-bromo-3-cloro-6-metil-2-piridil)-2-metil-propan-1-ol



A una solución de metilo 2-(5-bromo-3-cloro-6-metil-2-piridil)-2-metil-propanoato (132 mg, 0.37 mmol) en THF (4 ml) enfriado a 0 °C en un baño de hielo/agua se añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio en forma de gotas en tolueno (1.9 ml de 1 M, 1.9 mmol). El baño de hielo se elimina y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción cruda se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de sal de Rochelle de 1 M (6-8 ml) y se diluyó adicionalmente con MTBE (6 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta que ambas capas estaban claras. La mezcla se dividió entonces entre 1 M de solución acuosa de sal de Rochelle (30 ml) y MTBE (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con MTBE (30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de 5-100 % de MeCN en agua (ácido fórmico al 0.1 %) proporcionó 2-(5-bromo-3-cloro-6-metil-2-piridil)-2-metil-propan-1-ol (61 mg, 59 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 276.99, encontrada 278.0 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 4.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

Etapa 4: 2-[3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-2-metil-propan-1-ol (Intermediario B-48)

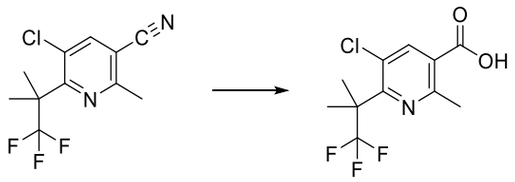


2-[3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-2-metil-propan-1-ol (Intermediario B-48, 40.7 mg, 47 %) se preparó a partir de 2-(5-bromo-3-cloro-6-metil-2-piridil)-2-metil-propan-1-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 325.16, encontrada 326.2 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 4.88 (br. s, 1H), 3.77 (br. s, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.35 (s, 12H).

Intermediario B-49

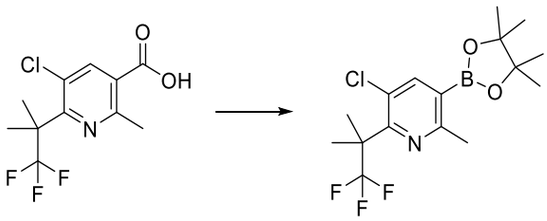
Piridina 5-cloro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)

Etapa 1: Ácido 5-cloro-2-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)piridina-3-carboxílico



Se preparó ácido 5-cloro-2-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)piridina-3-carboxílico a partir del ácido 5-cloro-2-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)piridina-3-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B-7 (Etapa 1 y Etapa 2), que usa 4,4,4,-trifluoro-3,3-dimetilbutano-2-ona, seguido de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-12 (Etapa 1 a Etapa 3). ESI-MS *m/z* calc. 281.04, encontrada 282.1 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.63 (br. s, 1H), 8.19 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.74 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -72.42 (s, 3F).

Etapa 2: 5-cloro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)piridina (Intermediario B-49)



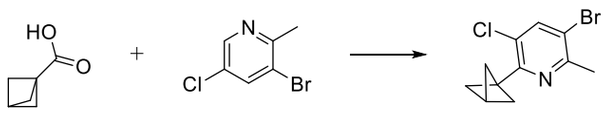
A un tubo sellado secado en llama, se le añadió ácido 5-cloro-2-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)piridin-3-carboxílico (3.61 g, 12.44 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4.73 g, 18.63 mmol), trietilamina (2.27 g, 3.15 ml, 22.41 mmol) y anhídrido trimetilacético (3.78 g, 4.15 ml, 20.28 mmol) en 1,4-dioxano (36 ml). El tubo se purgó con gas nitrógeno durante 10 minutos y se agregó 1,4-bis(difenilfosfino)butano (625 mg, 1.46 mmol) y acetato de paladio (210 mg, 0.94 mmol). El tubo se selló y se calentó a 160 °C durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite®, se enjuagó con diclorometano (500 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 5 % en heptanos para obtener 5-cloro-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil) piridina (Intermediario B-49, 790 mg, 17 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 363.14, encontrada 364.2 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 1.35 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -73.53 (s, 3F).

Intermediario B-50

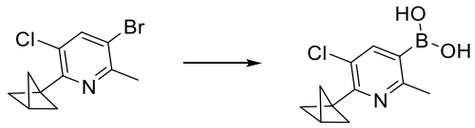
Ácido [6-(1-biciclo[1.1.1]pentanilo)-5-cloro-2-metil-3-piridil]borónico

Etapa 1: 2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-5-bromo-3-cloro-6-metil-piridina



3-Bromo-5-cloro-2-metil-piridina (227 mg, 1.1 mmol), ácido biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (100 mg, 0.9 mmol), AgNO3 (231 mg, 1.34 mmol) y persulfato de amonio (410 mg, 1.8 mmol), al que se añadió una mezcla de acetonitrilo (2.5 ml) y agua (2.5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora, se filtró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con el uso de 0 a 20 % de EtOAc en hexanos dio 2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-5-bromo-3-cloro-6-metil-piridina (137 mg, 56 %) ESI-MS *m/z* calc. 270.97, encontrada 272.05 $(M+1)^+$.

Etapa 2: Ácido [6-(1-biciclo[1.1.1]pentanilo)-5-cloro-2-metil-3-piridil]borónico (Intermediario B-50)

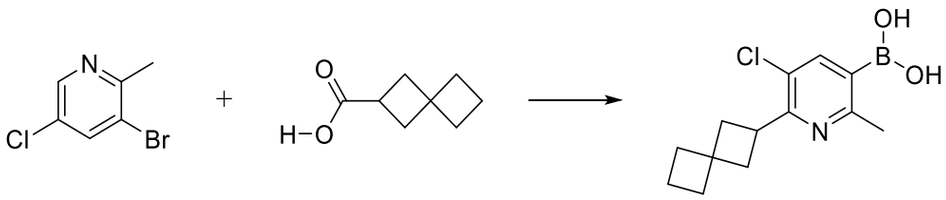


Se cargó un vial de microondas con 2-(1-biciclo[1.1.1]pentanilo)-5-bromo-3-cloro-6-metil-piridina (137 mg, 0.50 mmol) y Et_2O (2 ml) se enfrió a -78 °C. Después de 20 minutos se añadió *n*-BuLi (390 µl de 2.5 M, 0.98 mmol) en forma de gotas y la mezcla resultante se agitó durante 25 minutos a -78 °C, seguido de la adición en forma de gotas de borato de trimetilo (400 µl, 3.52 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar durante 15 minutos a -78 °C y luego se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido [6-(1-biciclo[1.1.1]pentanilo)-5-cloro-2-metil-3-piridil]borónico (Intermediario B-50) que se usó como crudo para la siguiente etapa. ESI-MS *m/z* calc. 237.07, encontrada 238.0 $(M+1)^+$.

Intermediario B-51

Ácido (5-cloro-2-metil-6-espiro[3.3]heptan-2-il-3-piridilo)borónico

Etapa 1: ácido (5-cloro-2-metil-6-espiro[3.3]heptan-2-il-3-piridil)borónico



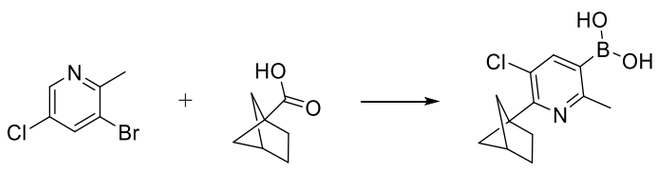
Etapa 1: (5-cloro-2-metil-6-espiro[3.3]heptan-2-il-3-piridil)ácido borónico (Intermediario B-51)

El ácido (5-cloro-2-metil-6-espiro[3.3]heptan-2-il-3-piridil)borónico se preparó a partir del ácido espiro[3.3]heptano-2-carboxílico (Intermediario B-51) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-50 (Etapa 1 y Etapa 2). ESI-MS *m/z* calc. 265.10, encontrada 266.0 $(M+1)^+$.

Intermediario B-52

Ácido [6-(1-biciclo[2.1.1]hexanil)-5-cloro-2-metil-3-piridil]borónico

Etapa 1: ácido [6-(1-biciclo[2.1.1]hexanil)-5-cloro-2-metil-3-piridil]borónico (Intermediario B-52)

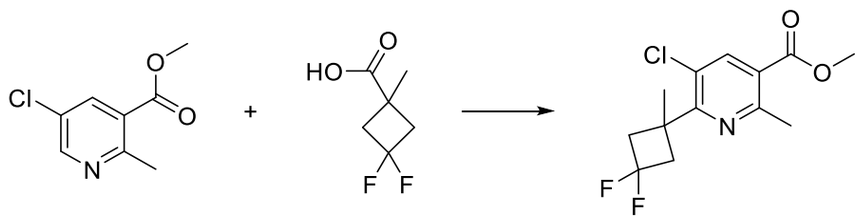


El ácido [6-(1-biciclo[2.1.1]hexanil)-5-cloro-2-metil-3-piridil]borónico (Intermediario B-52) se preparó a partir del ácido biciclo[2.1.1]hexano-1-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-50 (Etapa 1 y Etapa 2). ESI-MS *m/z* calc. 251.09, encontrada 252.0 $(M+1)^+$.

Intermediario B-53

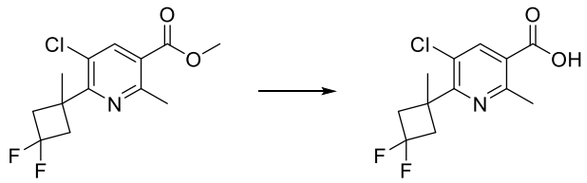
3-cloro-2-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Etapa 1: 5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-piridina-3-carboxilato de metilo



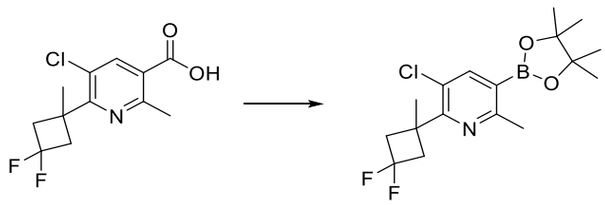
Una mezcla de 5-cloro-2-metil-piridina-3-carboxilato (754 mg, 4.06 mmol), ácido 3,3-difluoro-1-metil-ciclobutanecarboxílico (625 mg, 4.08 mmol), AgNO3 (1.4 g, 8.14 mmol) y persulfato de amonio (1.89 g, 8.12 mmol) en acetonitrilo (12 ml) y agua (12 ml) se calentó a 60 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y luego se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en hexano proporcionó 5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilo)-2-metil-piridina-3-carboxilato de metilo (690 mg, 59 %). ESI-MS *m/z* calc. 289.07, encontrada 290.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 1.59 (s, 3H).

Etapa 2: Ácido 5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-piridina-3-carboxílico



Una solución de 5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-piridina-3-carboxilato de metilo (680 mg, 2.35 mmol) en metanol (20 ml) a 45 °C se trató en forma de gotas con NaOH acuoso (12 ml de 1 M, 12 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y HCl 1 M acuoso (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-piridina-3-carboxílico (640 mg, 99 %). ESI-MS *m/z* calc. 275.05, encontrada 276.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.48 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

Etapa 3: 3-cloro-2-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-53)

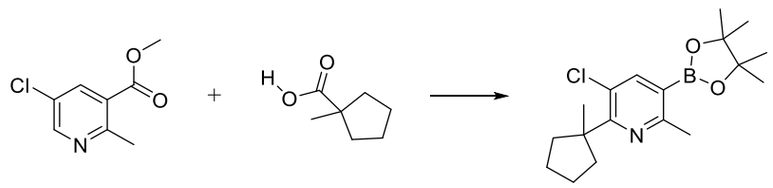


A un vial de microondas equipado con una barra agitadora se le añadió ácido 5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-piridina-3-carboxílico (57 mg, 0.21 mmol), bis(pinacol)diboro (79 mg, 0.31 mmol), diacetoxipaladio (2.3 mg, 0.01 mmol), 4-difenilfosfanilbutil(difenil)fosfano (9 mg, 0.02 mmol), anhídrido trimetilacético (63 µl, 0.31 mmol) y TEA (43 µl, 0.31 mmol). El vial se selló, se colocó bajo presión positiva de nitrógeno y se sometió a tres ciclos de evacuación/relleno bajo alto vacío. Se añadió dioxano desgasificado con nitrógeno (1.2 ml) y el vial se colocó en un bloque de calentamiento precalentado a 170 °C. La mezcla se agitó vigorosamente durante 16 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 3-cloro-2-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-53, 73 mg, 99 %). ESI-MS *m/z* calc. 357.15, encontrada 358.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B-54

5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclopentil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Etapa 1: 5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclopentil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-54)

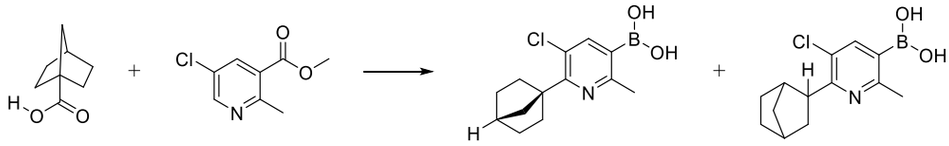


Se preparó 5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclopentil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-54) a partir del ácido 1-metilciclopentanocarboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-53 (Etapa 1 a Etapa 3). ESI-MS *m/z* calc. 335.18, encontrada 336.3 $(M+1)^+$.

Intermediario B-55

Ácido (5-cloro-2-metil-6-norbornan-1-il-3-piridil)borónico

Etapa 1: ácido (5-cloro-2-metil-6-norbornan-1-il-3-piridil)borónico (Intermediario B-55)

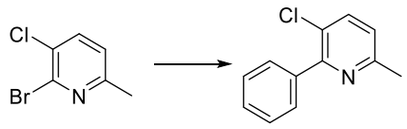


Se preparó ácido (5-cloro-2-metil-6-norbornan-1-il-3-piridil)borónico (Intermediario B-55) a partir del ácido Norbornan-1-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B-53 (Etapa 1 a Etapa 3). ESI-MS *m/z* calc. 265.10, encontrada 266.2 $(M+1)^+$. También se aisló ácido(6-(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-5-cloro-2-metilpiridin-3-il).

Intermediario B-56

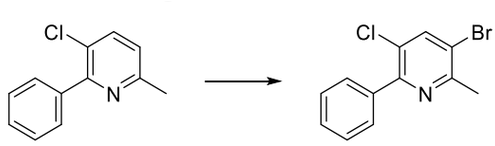
5-cloro-2-metil-6-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Etapa 1: 3-cloro-6-metil-2-fenil-piridina



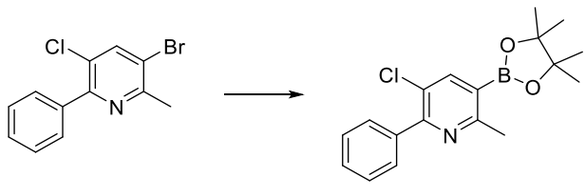
Un matraz de reacción se cargó con ácido fenilborónico (593 mg, 4.86 mmol), 2-bromo-3-cloro-6-metil-piridina (1 g, 4.84 mmol), $PdCl_2$ (dtbpf) (158 mg, 0.24 mmol) y fosfato de potasio (4.73 g, 22.28 mmol), dioxano (50 ml) y agua (12.5 ml). La mezcla de reacción resultante se desgasificó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 45 °C durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 100 % en hexanos dio 3-cloro-6-metil-2-fenil-piridina (845 mg, 79 %) como un aceite naranja. ESI-MS *m/z* calc. 203.05, encontrada 204.09 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

Etapa 2: 3-bromo-5-cloro-2-metil-6-fenil-piridina



Se añadió bromo (aproximadamente 9.13 g, 2.94 ml, 57.11 mmol) a 3-cloro-6-metil-2-fenil-piridina (840 mg, 3.81 mmol) disuelta en ácido acético (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 2 horas. Se vertió en una solución saturada de tiosulfato sódico pentahidrato (400 ml) y carbonato de hidrógeno sódico (400 ml), después se extrajo con acetato de etilo (2 x 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa a alta presión (C_{18}) con el uso de 1 a 100 % de ACN en agua (5 mM de ácido clorhídrico) dio 3-bromo-5-cloro-2-metil-6-fenil-piridina (240 mg, 22 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 280.96, encontrada 282.012 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 5-cloro-2-metil-6-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-56)

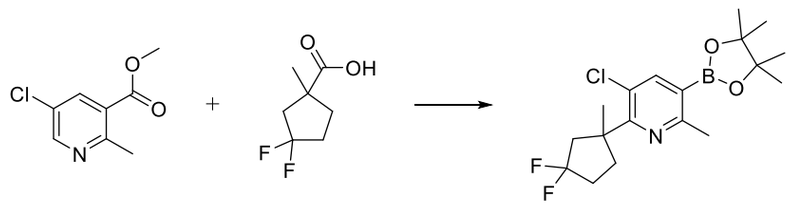


Se preparó 5-cloro-2-metil-6-fenil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-56) a partir de 3-bromo-5-cloro-2-metil-6-fenil-piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 329.13, encontrada 248.11 $(M-81)^+$.

Intermediario B-57

3-cloro-2-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-2-il)piridina

Etapa 1: 3-cloro-2-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-57)

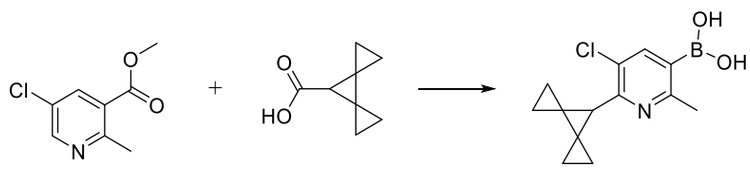


Se preparó ácido 3-cloro-2-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-57) a partir del ácido racémico 3,3-difluoro-1-metil-ciclopentanecarboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-53 (Etapa 1 a Etapa 3). ESI-MS *m/z* calc. 371.16, encontrada 372.3 $(M+1)^+$.

Intermediario B-58

Ácido (5-cloro-6-dispiro[2.0.2^4.1^3]heptan-7-il-2-metil-3-piridilo)borónico

Etapa 1: ácido (5-cloro-6-dispiro[2.0.2^4.1^3]heptan-7-il-2-metil-3-piridil)borónico (Intermediario B-58)

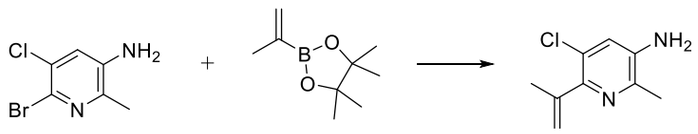


Se preparó ácido (5-cloro-6-dispiro[2.0.2^4.1^3]heptan-7-il-2-metil-3-piridil)borónico (Intermediario B-58) a partir de ácido diespiro[2.0.24.13]heptano-7-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-53 (Etapa 1 a Etapa 3). ESI-MS *m/z* calc. 263.09, encontrada 264.18 $(M+1)^+$.

Intermediario B-59

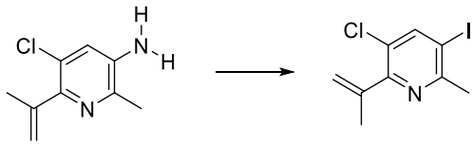
5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclopropil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Etapa 1: 5-cloro-6-isopropenil-2-metil-piridin-3-amina



A 6-bromo-5-cloro-2-metil-piridin-3-amina (2 g, 8.85 mmol) en 1,4-dioxano (18.75 ml) y agua (6.25 ml) se le añadió 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.6 g, 9.52 mmol), carbonato de potasio (2.5 g, 18.09 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 minutos y se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (340 mg, 0.46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. Se añadió 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (300 mg, 1.78 mmol) adicional y la reacción se desgasificó con argón durante 5 minutos antes de añadir $Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg, 0.14 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 3.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (80 ml), agua (80 ml), salmuera (80 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 50 % en heptano produjo 5-cloro-6-isopropenil-2-metil-piridin-3-amina (1.61 g, 95 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 182.06, encontrada 183.05 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (s, 1H), 5.39 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

Etapa 2: 3-cloro-5-iodo-2-isopropenil-6-metil-piridina



A una solución enfriada de 5-cloro-6-isopropenil-2-metil-piridin-3-amina (2.83 g, 15.12 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 2N (50 ml) se añadió en forma de gotas una solución de nitrito de sodio (1.54 g, 22.32 mmol) en agua (13 ml) a -5 °C. Después de agitar por debajo de 0 °C durante 5 minutos, la solución se añadió a una mezcla de yoduro de sodio (4.53 g, 30.22 mmol), agua (50 ml) y diclorometano (50 ml) a 0-2 °C. La reacción se agitó a 0-2 °C durante 10 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml) y agua (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de tiosulfato de sodio al 10 % (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron mediante el uso de sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en heptano dio 3-cloro-5-iodo-2-isopropenil-6-metil-piridina (2.86 g, 61

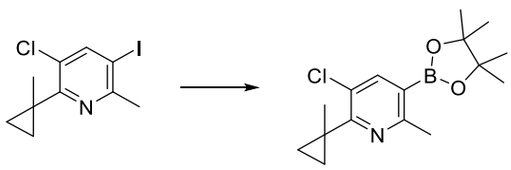
%) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS *m/z* calc. 292.95, encontrada 293.93 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

Etapa 3: 5-cloro-3-iodo-2-metil-6-(1-metilciclopropil)piridina



A una solución de dietil zinc en hexano (37 ml de 1 M, 37 mmol) en diclorometano (90 ml) a 0 °C se añadió diiodometano (9.98 g, 3 ml, 37.24 mmol) en forma de gotas. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 3-cloro-5-iodo-2-isopropenil-6-metil-piridina (2.86 g, 9.24 mmol) en diclorometano (18 ml) en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado (100 ml), luego se dividió entre diclorometano (500 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0-3 % en heptano dio 5-cloro-3-iodo-2-metil-6-(1-metilciclopropil)piridina (2.35 g, 79 %) como un aceite naranja. ESI-MS *m/z* calc. 306.96, encontrada 307.94 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.97-0.93 (s, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H).

Etapa 4: 5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclopropil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-59)

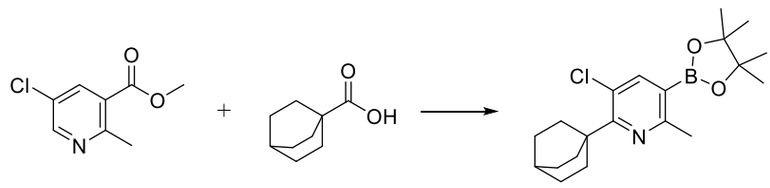


Se preparó 5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclopropil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-59) a partir de 5-cloro-3-iodo-2-metil-6-(1-metilciclopropil)piridina mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 307.15, encontrada 308.14 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (s, 12H), 0.97 (dd, J = 6.4, 4.6 Hz, 2H), 0.80 (dd, J = 6.2, 4.4 Hz, 2H).

Intermediario B-60

2-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Etapa 1: 2-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-60)



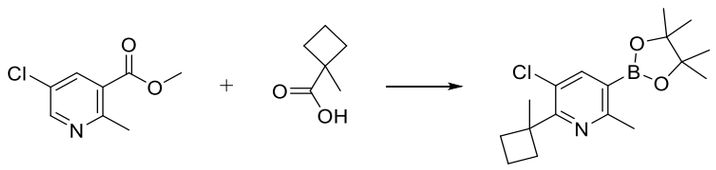
Se preparó 2-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-60) a partir del ácido biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-53 (Etapa 1 a Etapa 3). ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$-d) δ 7.87 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 6H), 1.71 - 1.64 (m, 7H), 1.33 (s, 12H). ESI-MS *m/z* calc. 361.198, found 362.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B-61

5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclobutil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Etapa 1: 5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclobutil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-61)

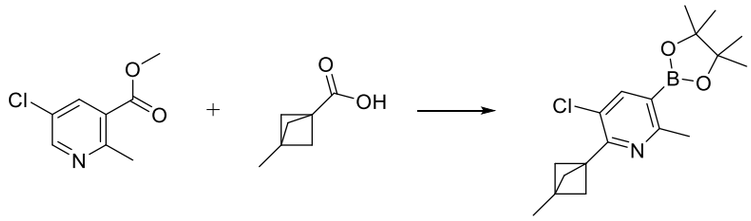


Se preparó 5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclobutil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-61) a partir del ácido 1-metilciclobutanocarboxílico, mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-53 (Etapa 1 a Etapa 3). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

Intermediario B-62

5-cloro-2-metil-6-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanilo)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Etapa 1: 5-cloro-2-metil-6-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanilo)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-62)

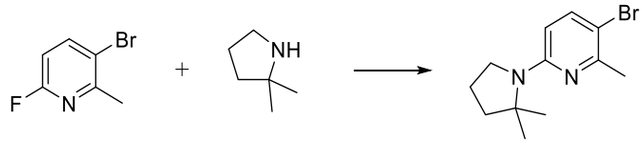


Se preparó 5-cloro-2-metil-6-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-62, 518 mg, 23 %) se preparó a partir de ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-carboxílico, mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B-53 (Etapa 1 a Etapa 3) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 333.17, encontrada 252.2 $(M-81)^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.34 (s, 12H), 1.26 - 1.24 (m, 3H).

Intermediario B-63

3-cloro-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

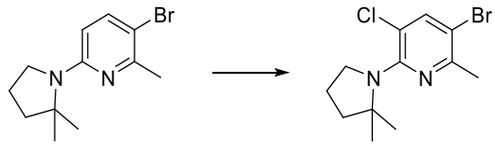
Etapa 1: 3-bromo-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-metil-piridina



A una solución de 3-bromo-6-fluoro-2-metil-piridina (1 g, 5.26 mmol) y 2,2-dimetilpirrolidina (575 mg, 5.8 mmol) en DMSO (8 ml), se añadió K_2CO_3 (1.5 g, 10.85 mmol) en una porción. La mezcla

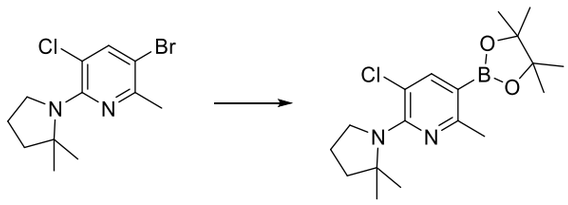
de reacción se selló bajo nitrógeno y se calentó a 165 °C durante 17 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre agua (40 ml) y Et_2O. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et_2O. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con el uso de hexanos al 100 % proporcionó 3-bromo-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-metil-piridina (1 g, 71 %). ESI-MS *m/z* calc. 268.06, encontrada 269.0 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 6.05 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 3.36 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 4H), 1.51 (s, 6H).

Etapa 2: 5-bromo-3-cloro-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-metil-piridina



A una solución agitada de 3-bromo-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-metil-piridina (1.01 g, 3.75 mmol) en DMF anhidro (2 ml), se añadió N-clorosuccinimida (550 mg, 4.12 mmol) en una porción. La reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con el uso de hexanos al 100 % proporcionó 5-bromo-3-cloro-2(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-metil-piridina (1.07 g, 94 %). ESI-MS *m/z* calc. 302.02, encontrada 303.0 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 1H), 3.82 (t, *J*= 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90 (p, *J*= 7.0 Hz, 2H), 1.78 (t, *J*= 6.9 Hz, 2H), 1.52 (s, 6H).

Etapa 3: 3-cloro-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-63)

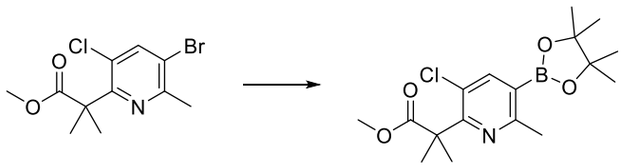


A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-metil-piridina (250 mg, 0.82 mmol) en THF anhidro (7.5 ml) a -78 °C se añadió *n*-BuLi en ciclohexano (0.46 ml de 2 M, 0.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de la adición de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.17 ml, 0.83 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante una hora y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Intermediario B-63). ESI-MS *m/z* calc. 350.19, encontrada 351.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B-64

2-[3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridilo]-2-metil-propanoato de metilo

Etapa 2: 2-[3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridilo]-2-metil-propanoato de metilo (Intermediario B-64)

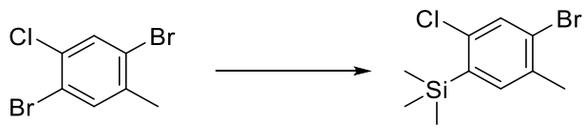


Se preparó 2-[3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-2-metil-propanoato de metilo (Intermediario B-64, 135 mg, 74 %) a partir de metilo 2-(5-bromo-3-cloro-6-metil-2-piridil)-2-metil-propanoato mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 353.15 encontrada 354.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.35 (s, 12H).

Intermediario B-65

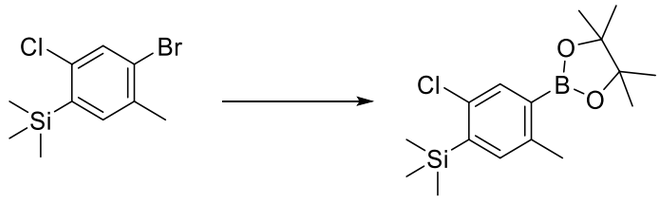
[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-trimetil-silano

Etapa 1: (4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-trimetil-silano



Una solución de 1,4-dibromo-2-cloro-5-metil-benceno (5 g, 17.58 mmol) en THF seco (100 ml) bajo una atmósfera de argón se enfrió a -78 °C. nBuLi en hexanos (11 ml de 1.6 M, 17.6 mmol) se añadió en forma de gotas, luego se agitó la reacción durante 1 hora adicional antes de la adición en forma de gotas de TMSCI (1.95 g, 17.95 mmol) en THF seco (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa con el uso de 50-95 % de MeCN en agua (0.1 % v/v de amoníaco) como modificador dio (4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-trimetil-silano (1.4 g, 28 %) como un aceite amarillo, ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 0.38 (s, 9H)

Etapa 2: [2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-trimetil-silano (Intermediario B-65)

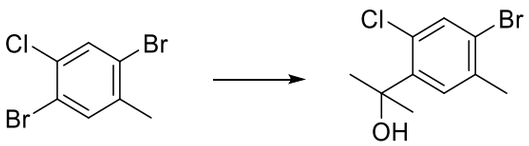


Se preparó [2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-trimetil-silano (Intermediario B-65) a partir de (4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-trimetil-silano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 0.35 (t, *J* = 3.4 Hz, 9H).

Intermediario B-66

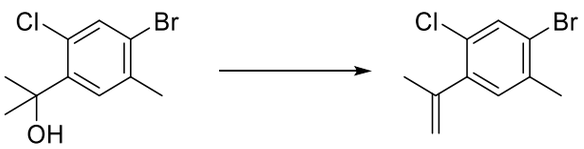
2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)propan-2-ol



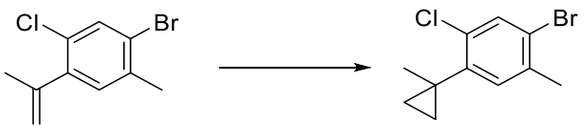
A una solución de 1,4-dibromo-2-cloro-5-metil-benceno (504 mg, 1.68 mmol) en éter dietílico (13 ml) a -78 °C se añadió *n-BuLi* (en hexanos) (0.7 ml de 2.5 M, 1.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió acetona (316.40 mg, 0.4 ml, 5.45 mmol) en forma de gotas y se agitó durante 90 minutos a -78 °C. El baño de hielo seco se eliminó y la reacción se inactivó inmediatamente mediante la adición lenta de solución cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La mezcla bifásica se vertió en un embudo separador con agua (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en heptano para dar 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)propan-2-ol (367 mg, 77 %). ESI-MS *m/z* calc. 261.97, encontrada 245.1 $(M-17)^+$.

Etapa 2: 1-bromo-5-cloro-4-isopropenil-2-metil-benceno



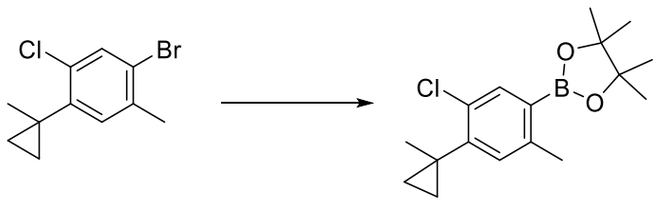
A una solución de 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)propan-2-ol (2.4 g, 7.84 mmol) en tolueno (24 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (150 mg, 0.79 mmol) y la mezcla de reacción se refluyó mediante el uso de aparato Dean-stark durante 16 horas. Después de enfriarlo a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MTBE (90 ml) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). Luego se lavó con salmuera (30 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 1-bromo-5-cloro-4-isopropenil-2-metil-benceno (2.1 g, 97 %) crudo como un sólido amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 243.96, encontrada 245.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.25 - 5.22 (m, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

Etapa 3: 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopropil)benceno



Se preparó 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopropil)benceno a partir de 1-bromo-5-cloro-4-isopropenil-2-metil-benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-11, Etapa 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.80 - 0.74 (m, 4H).

Etapa 4: 2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-66)

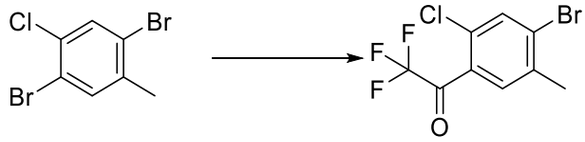


Se preparó 2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-66) a partir de 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopropil)benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 306.15, encontrada 307.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.34 - 1.33 (m, 15H), 0.81 - 0.79 (m, 2H), 0.76 - 0.73 (m, 2H). (s, 3H).

Intermediario B-67

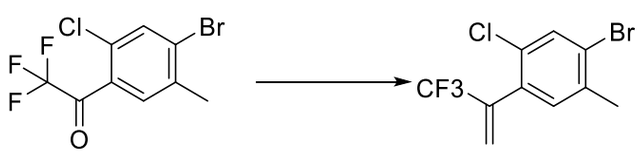
2-[5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona



A una solución agitada de 1,4-dibromo-2-cloro-5-metil-benceno (65 g, 228.57 mmol) en éter dietílico (1.3 l) se añadió una solución de *n*-BuLi (92 ml de 2.5 M 230 mmol) en hexanos a -78 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 40 minutos y luego se agregó una solución de trifluoroacetato de metilo (29.3 g, 23 ml, 228.65 mmol) en éter dietílico (160 ml) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 40 minutos. Se añadió una mezcla de ácido clorhídrico concentrado y etanol (300 ml, 3/2) en forma de gotas para inactivar la reacción a -78 °C. La fase acuosa se extrajo con éter de metil *terc*-butilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), solución saturada acuosa de cloruro de sodio (300 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en heptanos para proporcionar 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (60.05 g, 78 %). ESI-MS *m/z* calc. 299.91, encontrada 301.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 2.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -72.81 (s, 3F).

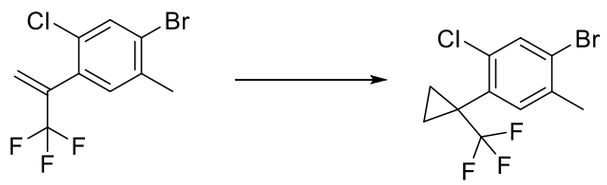
Etapa 2: 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)vinil]benceno



A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (740 mg, 2.07 mmol) en THF (6.5 ml) a 0 °C se añadió en forma de gotas nBuLi (en hexanos) (0.8 ml de 2.5 M, 2 mmol). Después de 20 minutos a 0 °C, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (522 mg, 1.45 mmol) en THF (1.5 ml) en forma de gotas. La

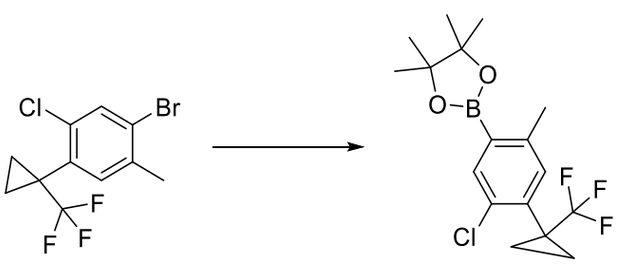
mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C y después se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 65 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), se extrajo con MTBE (150 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice con heptano y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de MeCN de 5 a 98 % en agua (ácido fórmico al 0.1 %) para dar 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)vinil]benceno (228 mg, 51 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.21 - 6.19 (m, 1H), 5.64 - 5.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H).

Etapa 3: 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benceno



Una solución de 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)vinil]benceno (14.2 g, 47.41 mmol) y metil(difenil)sulfonio; tetrafluoroborato (20 g, 69.42 mmol) en THF (150 ml) se enfrió a -78 °C. y una solución de LHMDS en THF (140 ml de 1 M, 140 ml) se añadió en forma de gotas mediante el uso de un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos para obtener 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benceno (10.1 g, 68 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.50 - 1.45 (m, 2H), 1.10 - 1.05 (m, 2H).

Etapa 4: 2-[5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-67)

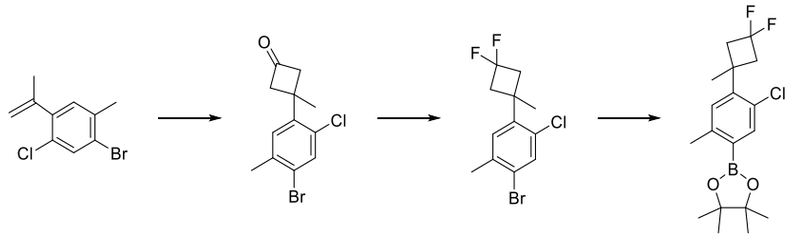


Se preparó 2-[5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-67) a partir de 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2 como un sólido amarillo pálido. ESI-MS *m/z* calc. 360.12, encontrada 361.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.48 - 1.44 (m, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.08 (s, 2H).

Intermediario B-68

2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-68)



Se preparó 2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-68) a partir de 1-bromo-5-cloro-4-isopropenil-2-metil-benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-6 (Etapa 2 a Etapa 4). ESI-MS *m/z* calc. 356.15, encontrada 357.2 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 1.54 (s, 3H).

Intermediario B-69

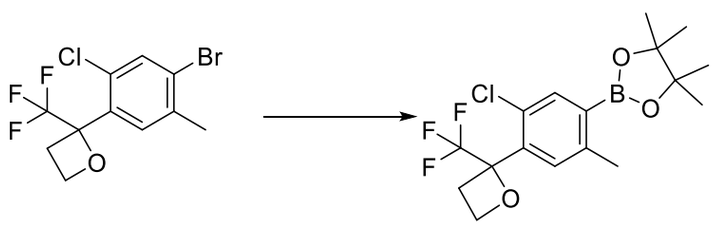
2-[5-cloro-2-metil-4-[2-(trifluorometil)oxetán-2-il]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2-(trifluorometil)oxetano



A una suspensión de t-BuOK (215 mg, 1.92 mmol) en DMSO (2.5 ml) se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (417 mg, 1.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se agregó una solución de 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (200 mg, 0.63 mmol) en DMSO (0.6 ml) en forma de gotas a la mezcla de reacción anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó MTBE (60 ml) y salmuera (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con MTBE (60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 20 % en heptano para proporcionar 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2-(trifluorometil)oxetano (138 mg, 62 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.86 (td, *J* = 7.9, 5.6 Hz, 1H), 4.54 (dt, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 2.41 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -82.05 (s, 3F).

Etapa 2: 2-[5-cloro-2-metil-4-[2-(trifluorometil)oxetán-2-il]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-69)

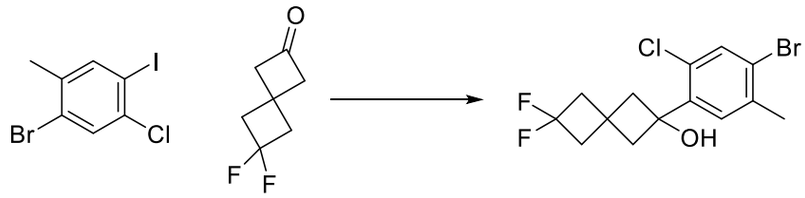


Se preparó 2-[5-cloro-2-metil-4-[2-(trifluorometil)oxetan-2-il]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-69) a partir de 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2(trifluorometil)oxetano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2 como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 376.12, encontrada 377.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B-70

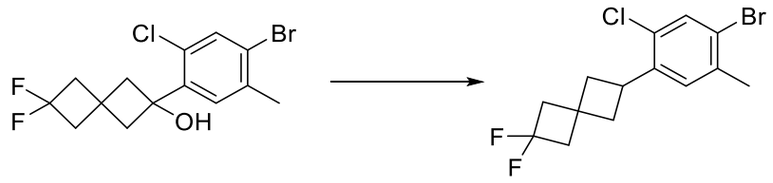
2-[5-cloro-4-(2,2-difluoroespiro[3.3]heptan-6-il)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 6-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2-difluoro-espiro[3.3]heptan-6-ol



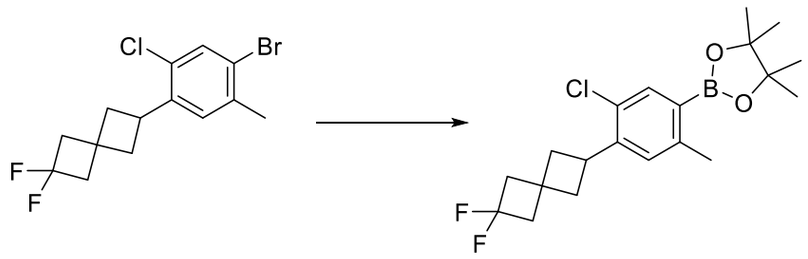
A una solución de 1-bromo-5-cloro-4-iodo-2-metil-benceno (1 g, 3.02 mmol) en éter dietílico (20 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi (1.63 ml de 2 M, 3.26 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de la adición de 2,2-difluoroespiro[3.3]heptan-6-ona (500 mg, 3.25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 1M HCl y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de lavado con salmuera, se secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 60 % en hexanos proporcionó 6-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2-difluoro-espiro[3.3]heptan-6-ol (842 mg, 79 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 4H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

Etapa 2: 6-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2-difluoro-espiro[3.3]heptano



A una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2-difluoro-espiro[3.3]heptan-6-ol (100 mg, 0.28 mmol) y trietilsilano (0.1 ml, 0.62 mmol) en DCM (1 ml) a -78 °C se añadió dietiloxonio(trifluoro)boranuide (0.1 ml, 0.81 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 10 % en hexanos proporcionó 6-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2-difluoro-espiro[3.3]heptano (73 mg, 76 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.61 (p, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 2.60 - 2.46 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H).

Etapa 3: 2-[5-cloro-4-(2,2-difluoroespiro[3.3]heptan-6-il)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-70)

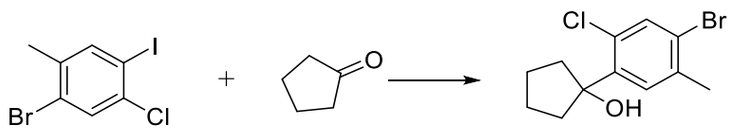


Se preparó 2-[5-cloro-4-(2,2-difluoroespiro[3.3]heptan-6-il)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-70) a partir de 6-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-2,2-difluoro-espiro[3.3]heptano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.68 (p, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 7H), 2.25 (td, *J* = 9.6, 2.9 Hz, 2H), 1.33 (s, 12H).

Intermediario B-71

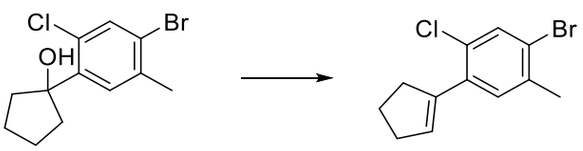
2-[4-(1-biciclo[3.1.0]hexanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)ciclopentanol



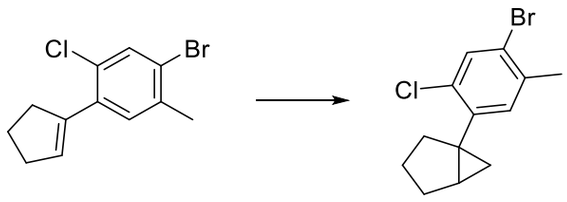
Se preparó 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)ciclopentanol mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-73, Etapa 1, mediante el uso de ciclopentanona. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H).

Etapa 2: 1-bromo-5-cloro-4-(ciclopenten-1-il)-2-metil-benceno



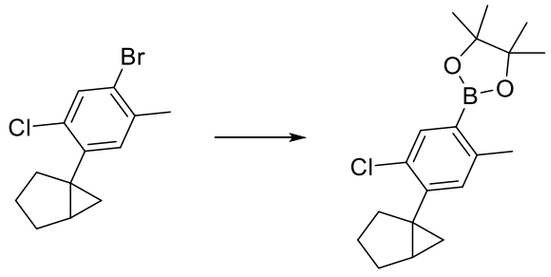
A una solución de 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)pentanol (465 mg, 1.6 mmol) y trietilamina (455 µl, 3.26 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (250 µl, 3.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml), después se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 30 % en hexanos proporcionó 1-bromo-5-cloro-4-(ciclopenteno-1-il)-2-metil-benceno (236 mg, 54 %). ESI-MS *m/z* calc. 269.98, encontrada 271.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.16 - 6.05 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.57 - 2.47 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H).

Etapa 3: 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hexano



Una solución de 1-bromo-5-cloro-4-(ciclopenten-1-il)-2-metil-benceno (100 mg, 0.37 mmol) en DCM (1 ml) se trató con dietilzinc (1.5 ml de 15 % p/v, 1.82 mmol). Después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 0 °C (baño de hielo) y se trató con una solución de diiodometano (150 µl, 1.86 mmol) en DCM (300 µl) en forma de gotas durante 4 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se inactivó con cloruro de amonio sat. La mezcla se extrajo con DCM, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice que se eluye con un sistema de gradiente de EtOAc de 0 a 20 % en hexanos, seguido de una segunda purificación mediante el uso de cromatografía de fase inversa mediante el uso de MeCN de 1 a 99 % en agua (modificador de HCl) dio 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hexano (43 mg, 41 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.37 - 1.21 (m, 1H), 0.82 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 0.67 (dd, *J* = 8.4, 5.0 Hz, 1H).

Etapa 4: 2-[4-(1-biciclo[3.1.0]hexanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-71)

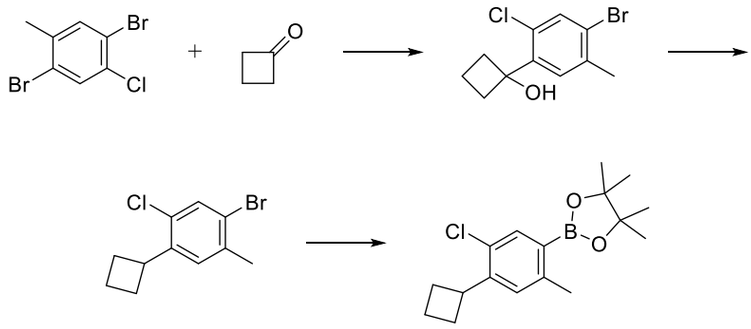


Se preparó 2-[4-(1-biciclo[3.1.0]hexanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-71) a partir de 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hexano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 332.17, encontrada 333.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 1.32 (s, 12H), 0.93 - 0.82 (m, 1H), 0.81 (m, 1H), 0.74 - 0.63 (m, 1H).

Intermediario B-72

2-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-72)

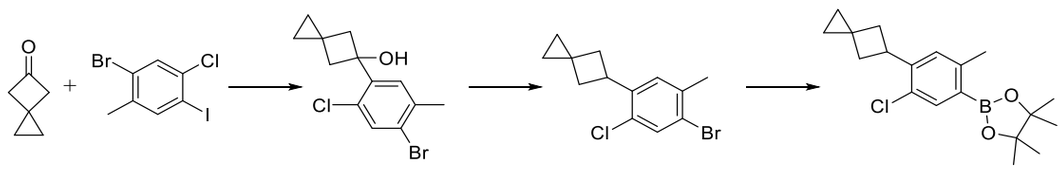


Se preparó 2-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-72) mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-70 (Etapa 1 a Etapa 3) mediante el uso de ciclobutanona. ESI-MS *m/z* calc. 306.16, encontrada 307.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.77 (quin, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.19 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.34 (s, 12H).

Intermediario B-73

2-(5-cloro-2-metil-4-espiro[2.3]hexan-5-il-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(5-cloro-2-metil-4-espiro[2.3]hexan-5-il-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-73)

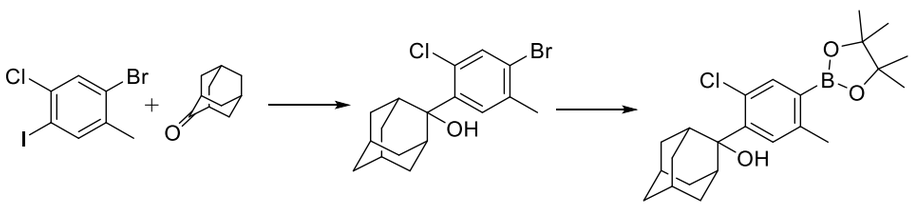


Se preparó 2-(5-cloro-2-metil-4-espiro[2.3]hexan-5-il-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-73) mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-70 (Etapa 1 a Etapa 3) mediante el uso de espiro[2.3]hexan-5-ona. ESI-MS *m/z* calc. 332.17, encontrada 333.27 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 4H), 1.33 (s, 12H), 0.63 - 0.52 (m, 2H), 0.45 - 0.38 (m, 2H).

Intermediario B-74

2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]adamantan-2-ol

Etapa 1: 2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]adamantan-2-ol (Intermediario B-74)

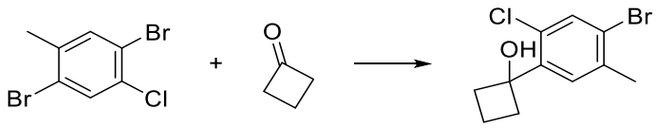


Se preparó 2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-2-il)fenil]adamantan-2-ol (Intermediario B-74) mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-70 (Etapa 1 y Etapa 3) mediante el uso de adamantan-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.90 - 1.61 (m, 13H), 1.33 (s, 12H).

Intermediario B-75

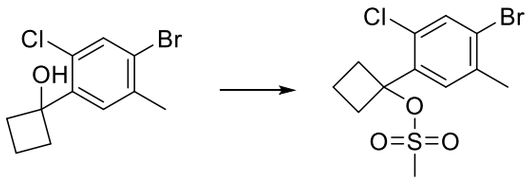
2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)ciclobutanol



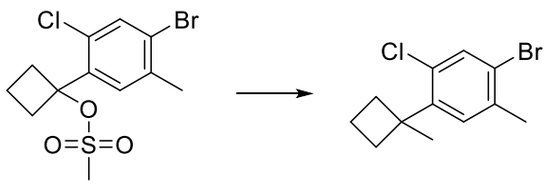
Un matraz cargado con 1,4-dibromo-2-cloro-5-metil-benceno (92 g, 323.5 mmol) en THF (900 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente *n-BuLi* (en hexanos) (130 ml de 2.5 M, 325 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, y luego se agregó ciclobutanona (23.14 g, 24.67 ml, 323.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h y después se calentó a 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 20 % en hexanos para permitir 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)ciclobutanol (68.16 g, 76 %) ESI-MS *m/z* calc. 273.97, encontrada 257.027 $(M-17)^+$ como un aceite marrón.

Etapa 2: [1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)ciclobutilo] metanosulfonato



A una solución de 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)ciclobutanol (3.43 g, 11.98 mmol) y trietilamina (2.47 g, 3.4 ml, 24.39 mmol) en diclorometano (70 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (2.51 g, 1.7 ml, 21.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas y se diluyó con diclorometano (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para lograr [1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)ciclobutilo] metanosulfonato crudo (4.24 g, 100 %). ESI-MS *m/z* calc. 351.95, encontrada 257.0 $(M-97)^+$.

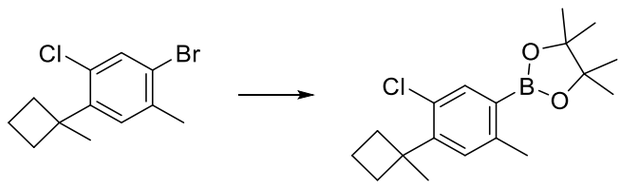
Etapa 3: 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclobutil)benceno



A una solución agitada de [1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)ciclobutil]metanosulfonato (4.24 g, 12 mmol) en diclorometano (45 ml) a 0 °C y bajo nitrógeno se añadió trimetilaluminio (en tolueno) (21 ml de 2 M, 42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se vertió en una mezcla de agitación de diclorometano (50 ml) y HCl 1N acuoso (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N acuoso (50 ml) y salmuera (10 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de heptanos para proporcionar 1-bromo-

5-cloro-2-metil-4(1-metilciclobutil)benceno (1.16 g, 26 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.38 - 2.32 (m, 3H), 2.22 - 2.07 (m, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.49 (s, 3H).

Etapa 4: 2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-75)

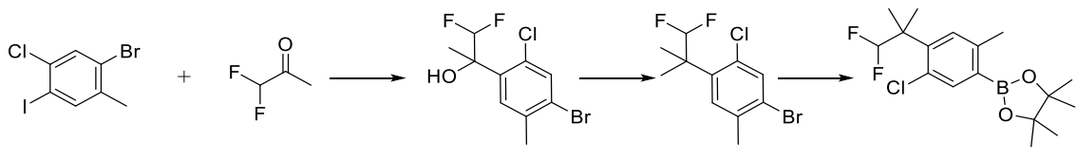


Se preparó 2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-75) a partir de 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclobutilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 320.17, encontrada 321.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 5H), 2.22 - 2.05 (m, 3H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

Intermediario B-76

2-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-76)

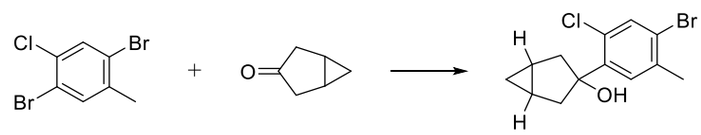


Se preparó 2-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-76) mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-75 (Etapa 1 a Etapa 4) mediante el uso de 1,1-difluoropropan-2-ona. ESI-MS *m/z* calc. 344.15, encontrada 345.187 $(M+1)^+$.

Intermediario B-77

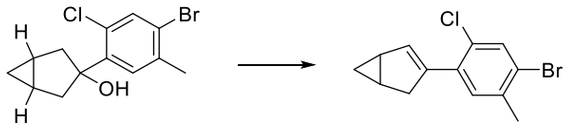
2-[4-(3-biciclo[3.1.0]hexanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ol



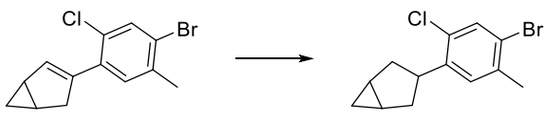
Se preparó 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hexano-3-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-70, Etapa 1, mediante el uso de biciclo[3.1.0]hexan-3-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.97 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 0.88 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 0.62 - 0.54 (m, 1H).

Etapa 2: 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hex-2-eno



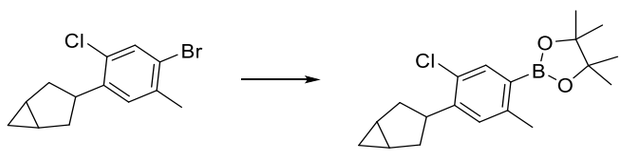
A una solución de 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hexan-3-ol (655 mg, 2.06 mmol) y trietilamina (747.78 mg, 1.03 ml, 7.39 mmol) en diclorometano (16 ml) enfriado a 0 °C en un baño de hielo/agua se añadió cloruro de metanosulfonilo (666 mg, 0.45 ml, 5.81 mmol). Después de 5 minutos, se elimina el baño frío y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se dividió entre solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada (60 ml) y diclorometano (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de heptano proporcionó 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hex-2-eno (493 mg, 82 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 281.98, encontrada 283.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.33 (q, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 17.1, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 2.70 (br d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 0.93 (td, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 0.12 (q, *J* = 3.8 Hz, 1H).

Etapa 3: 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hexano



Una solución de 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hex-2-eno (43 mg, 0.14 mmol) en acetato de etilo (2.5 ml) se esparció con gas nitrógeno durante aproximadamente 5 minutos. Se añadió rodio sobre alúmina (20 mg, 5 % p/p, 0.01 mmol) y la mezcla de reacción se esparció con gas hidrógeno durante 2-3 minutos y la reacción se agitó bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se esparció bajo atmósfera de nitrógeno, luego se filtró sobre una almohadilla corta de celito y se lavó con acetato de etilo (10 ml). El solvente se eliminó a presión reducida para permitir el uso de 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hexano crudo (41 mg, 61 %) como un aceite incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: 2-[4-(3-biciclo[3.1.0]hexanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-77)

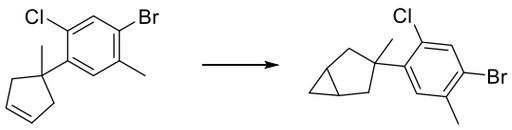


Se preparó 2-[4-(3-biciclo[3.1.0]hexanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-77) a partir de 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[3.1.0]hexano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 332.17, encontrada 333.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B-78

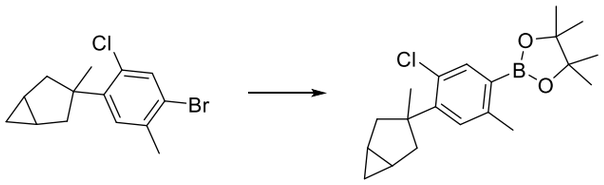
2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-3-metil-biciclo[3.1.0]hexano



Se agregó N-Nitroso-N-metilurea (1.14 g, 11.06 mmol) a una mezcla bifásica de KOH (40 % p/p acuosa) (3 ml) y éter dietílico (10 ml) enfriado a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 25 minutos (se vuelve amarilla), se decantó y luego se enfrió a -78 °C con un baño de hielo seco/acetona. Una vez congelada la capa acuosa, se añadió la capa de éter en forma de gotas durante 2-5 minutos a una solución de 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopent-3-en-1-il)benceno (105 mg, 0.36 mmol) y acetato de paladio (II) (16.5 mg, 0.07 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. Después de aproximadamente 1.5 horas, la mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla corta de celito y se lavó con éter dietílico (15-20 ml). Los volátiles se eliminaron a presión reducida para lograr un residuo aceitoso naranja. Este residuo se tomó en *terc*-butanol (1 ml) y agua (1 ml), y se agregó metanosulfonamida (9.6 mg, 0.1 mmol) seguido de AD-mix-α (233 mg) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregó una segunda porción de metanosulfonamida (10 mg, 0.1 mmol) y AD-mix-alfa (231 mg, 0.3 mmol), y la mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con *terc*-butanol (1 ml) y agua (1 ml) y se continuó agitando durante otras 70 horas. Se añadió sulfito de sodio (1.07 g) y se continuó agitando durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre agua (30 ml) y MTBE (15 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), salmuera (15 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 100 % de heptano proporcionó una mezcla 3.4:1 de diastereómeros 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-3-metil-biciclo[3.1.0]hexano (72 mg, 63 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 298.01, encontrada 299.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.7, 4.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.91 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 0.63 - 0.56 (m, 1H), 0.48 - 0.42 (m, 1H).

Etapa 2: 2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-78)

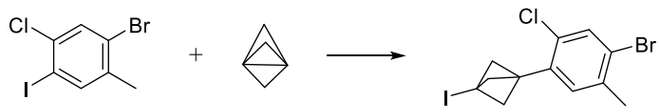


Se preparó 2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-78) a partir del 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-3-metil-biciclo[3.1.0]hexano mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 346.1871, encontrada 347.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B-79

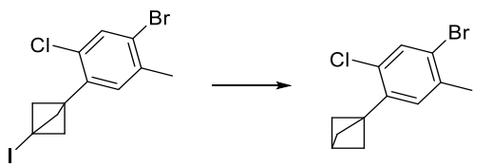
2-[4-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[1.1.1]pentano



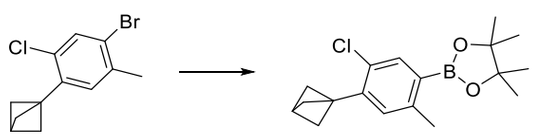
Se cargó un vial de microondas con 1-bromo-5-cloro-4-iodo-2-metil-benceno (500 mg, 1.51 mmol), [Ir(dtbbpy)(ppy)2]PF_6 (69 mg, 0.08 mmol), acetonitrilo (3 ml), septo capsulado y rociado con nitrógeno (burbujeo a través de una aguja) durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió triciclo[1.1.1.0^{1,3}]pentano en éter dietílico (2.9 ml) a través de jeringa y la mezcla de reacción se roció con nitrógeno (burbujeo a través de una aguja) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se irradia con luz azul (450 nM, 30 W) durante 19 horas. La solución se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 100 % de hexano seguido de una segunda purificación mediante el uso de cromatografía preparativa de fase inversa mediante el uso de una columna C_{18} y un eluyente de gradiente de acetonitrilo de 1 a 99 % en agua que contenía ácido clorhídrico 5 mM para dar 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-3-iodo-biciclo[1.1.1.]pentano (342 mg, 57 %) como un aceite claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.33 (s, 3H).

Etapa 2: 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[1.1.1]pentano



Una solución de 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-3-iodo-biciclo[1.1.1]pentano (5.19 g, 13.06 mmol) en THF (50 ml) en un matraz de 500 ml secado al calor bajo nitrógeno se trató en forma de gotas con una solución de borohidruro de litio (en THF) (20 ml de 2 M, 40 mmol). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió InCl3 (3.40 g, 15.37 mmol) en forma de porción para minimizar el burbujeo y la mezcla se agitó durante 24 horas bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0 °C (baño de hielo) y se trató en forma de gotas con agua (120 ml) seguido de la adición cuidadosa de NaOH acuoso (40 ml de 1 M, 40 mmol) seguido de MTBE (200 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[1.1.1]pentano (3.50 g, 99 %) como un aceite transparente e incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (s, 6H).

Etapa 3: 2-[4-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-79)

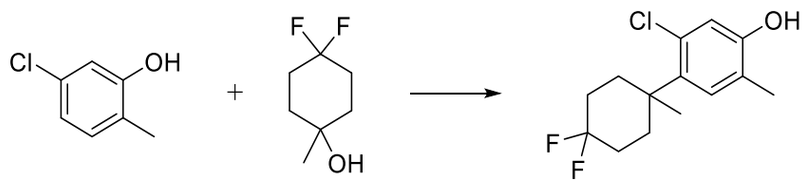


Se preparó 2-[4-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-79) a partir de 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)biciclo[1.1.1]pentano mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.32 (s, 12 H).

Intermediario B-80

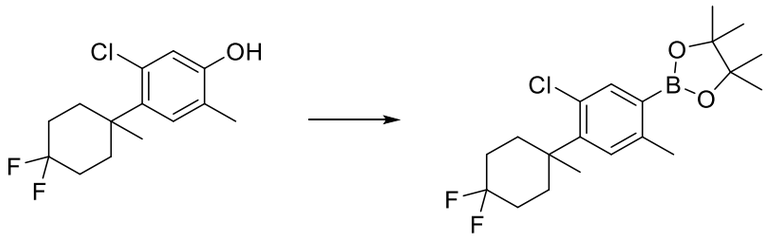
2-[5-cloro-4-(4,4-difluoro-1-metil-ciclohexil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 5-cloro-4-(4,4-difluoro-1-metil-ciclohexil)-2-metil-fenol



A una solución agitada de 5-cloro-2-metil-fenol (0,48 g, 3.35 mmol) y 4,4-difluoro-1-metil-ciclohexanol (504 mg, 3.35 mmol) en heptano (4 ml) a 5 °C se añadió ácido sulfúrico (200 µl, 3.75 mmol) en forma de gotas. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 72 h bajo nitrógeno. La mezcla se vertió en agua helada y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo/hexano al 0-5 % proporcionó 5-cloro-4-(4,4-difluoro-1-metil-ciclohexil)-2-metil-fenol (454 mg, 49 %). ESI-MS *m/z* calc. 274.09, encontrada 275.13 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 4H), 1.34 (s, 3H).

Etapa 2: 2-[5-cloro-4-(4,4-difluoro-1-metil-ciclohexil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-80)

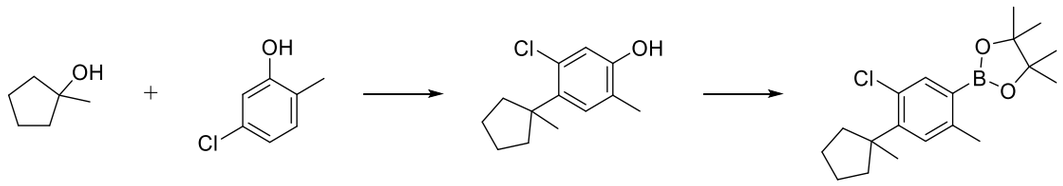


Se preparó 2-[5-cloro-4-(4,4-difluoro-1-metil-ciclohexil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-80) a partir de 5-cloro-4-(4,4-difluoro-1-metil-ciclohexil)-2-metil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ESI-MS *m/z* calc. 384.18, encontrada 385.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -92.98 - -95.81 (m).

Intermediario B-81

2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopentil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopentil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-81)

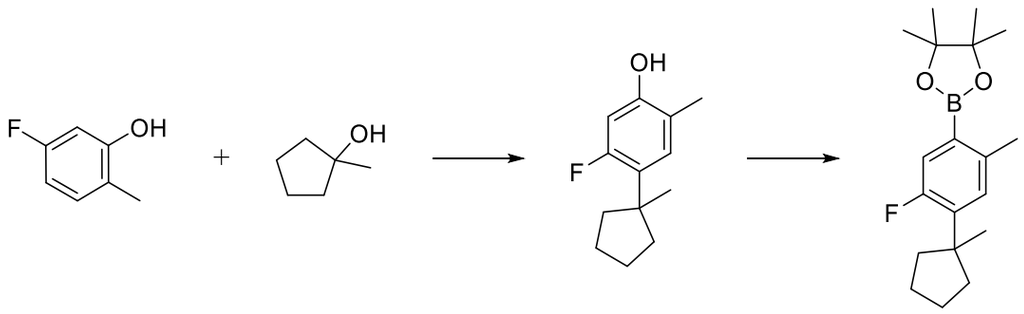


Se preparó 2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopentil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-81) mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-80 (Etapa 1 y Etapa 2) mediante el uso de 1-metilciclopentanol.[1]H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.52 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.57 (m, 4H), 1.29 (s, 12H), 1.27 (s, 3H).

Intermediario B-82

2-[5-fluoro-2-metil-4-(1-metilciclopentil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-[5-fluoro-2-metil-4-(1-metilciclopentil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-82)

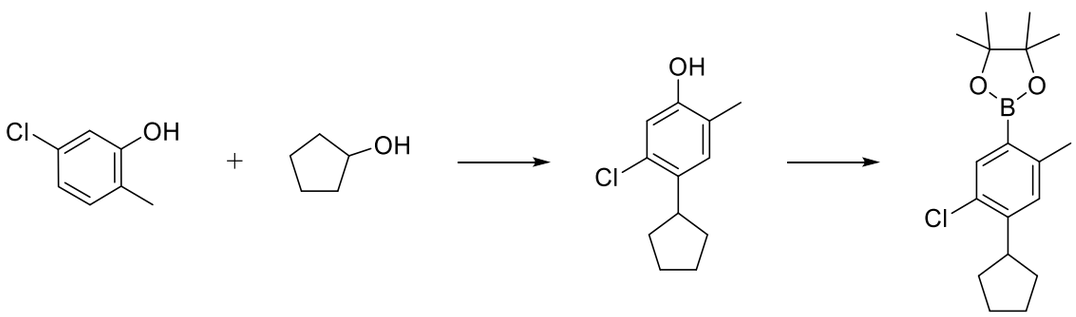


Se preparó 2-[5-fluoro-2-metil-4-(1-metilciclopentil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-82) mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-80 (Etapa 1 y Etapa 2) mediante el uso de 5-fluoro-2-metil-fenol y 1-metilciclopentanol en lugar del 5-cloro-2-metil-fenol y 4,4-difluoro-1-metil-ciclohexanol, respectivamente. [1]H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 4H), 1.82 - 1.66 (m, 4H), 1.32 (s, 12H), 1.24 (s, 3H).

Intermediario B-83

2-(5-cloro-4-ciclopentil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(5-cloro-4-ciclopentil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-83)

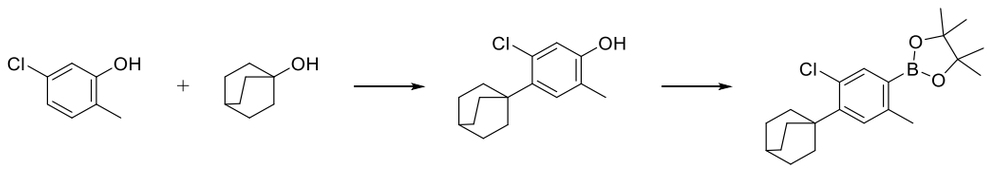


Se preparó 2-(5-cloro-4-ciclopentil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-83) mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-80 (Etapa 1 y Etapa 2) mediante el uso de ciclopentanol. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.32 (s, 12H).

Intermediario B-84

2-[4-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-[4-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-84)

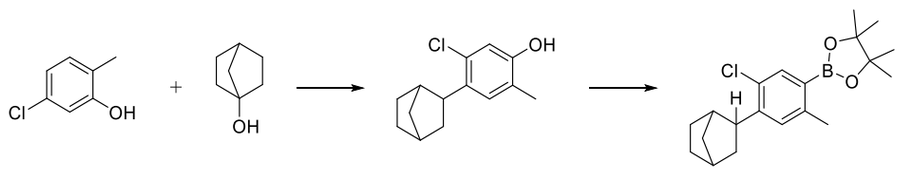


Se preparó 2-[4-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-84) mediante el uso de un procedimiento análogo al B-80 intermediario (Etapa 1 y Etapa 2) mediante el uso de biciclo[2.2.2]octan-1-ol. ESI-MS *m/z* calc. 360.20, encontrada 361.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 6H), 1.71 - 1.64 (m, 7H), 1.32 (s, 12H).

Intermediario B-85

2-(5-cloro-2-metil-4-norbornan-2-il-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(5-cloro-2-metil-4-norbornan-2-il-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-85)

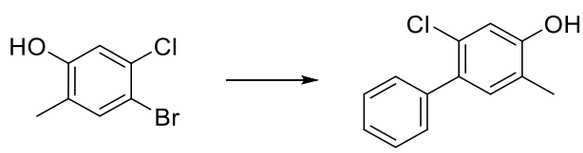


Se preparó 2-(5-cloro-2-metil-4-norbornan-2-il-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-85) mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-80 (Etapa 1 y Etapa 2) mediante el uso de norbornan-1-ol y se usó como crudo para la etapa posterior.

Intermediario B-86

2-(5-cloro-2-metil-4-fenil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

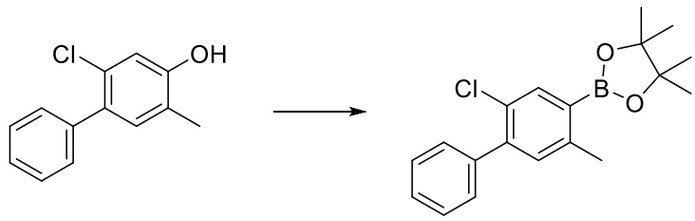
Etapa 1: 5-cloro-2-metil-4-fenil-fenol



Una suspensión de 4-bromo-5-cloro-2-metil-fenol (150 mg, 0.67 mmol), ácido fenilborónico (83 mg, 0.68 mmol) y carbonato de sodio (215 mg, 2.03 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml)/agua (1.5 ml) en un vial de microondas se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (57 mg, 0.07 mmol) y la mezcla se lavó con nitrógeno y se capsuló. La mezcla se sometió a radiación de

microondas a 130 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (C_{18}) eluyendo con 10 a 99 % de MeCN en agua (5 mM de HCl) para dar 5-cloro-2-metil-4-fenil-fenol (106 mg, 72 %). ESI-MS *m/z* calc. 218.05, encontrada 219.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 7.48 - 7.25 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.13 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(5-cloro-2-metil-4-fenil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-86)

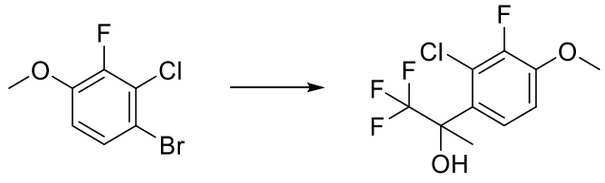


Se preparó 2-(5-cloro-2-metil-4-fenil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-86) de forma 5-cloro-2-metil-4-fenil-fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ESI-MS *m/z* calc. 328.14, encontrada 329.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (s, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

Intermediario B-87

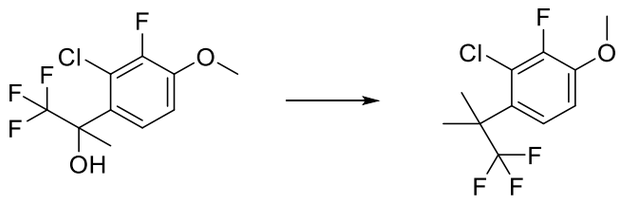
2-[3-cloro-2-fluoro-6-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol



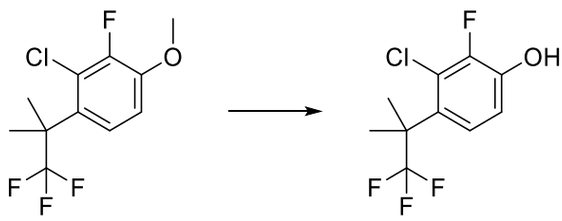
A una solución a -78 °C de 1-bromo-2-cloro-3-fluoro-4-metoxi-benceno (3.15 g, 13.15 mmol) en éter (30 ml) se le agregó una solución de *n-BuLi* en hexanos (5.8 ml de 2.5 M, 14.50 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos, luego se añadió 1,1,1-trifluoropropan-2-ona (3.5 ml, 39.11 mmol) en forma de gotas, y la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 25 % en hexanos dio 2-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (3 g, 84 %). ESI-MS *m/z* calc. 272.02, encontrada 255.1 $(M-17)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 1.93 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -79.69, -131.32 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz).

Etapa 2: 3-cloro-2-fluoro-1-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno



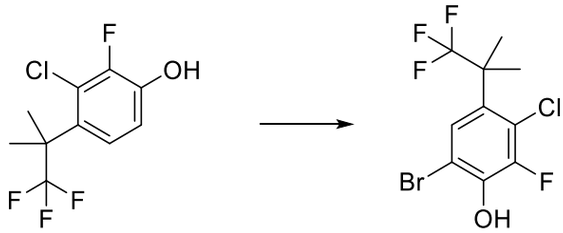
Se preparó 3-cloro-2-fluoro-1-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno a partir de 2-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-3 (Etapa 3 y Etapa 4). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 - 7.20 (m, 1H), 6.84 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.75 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -74.29, -129.84 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz).

Etapa 3: 3-cloro-2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenol



A una solución de 3-cloro-2-fluoro-1-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno (580 mg, 2.14 mmol) en DCM (6 ml) a -70 °C se añadió tribromoborano en DCM (3.5 ml de 1 M, 3.5 mmol). Después de 5 minutos, se elimina el baño de hielo seco y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con metanol. El solvente se eliminó a presión reducida y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 10 % en hexanos dio 3-cloro-2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenol (501 mg, 91 %).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (dq, *J* = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -74.41, -135.78 - -135.87 (m).

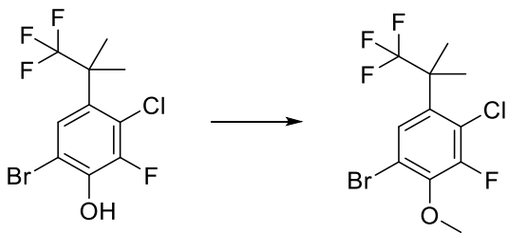
Etapa 4: 6-bromo-3-cloro-2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenol



A una suspensión de 3-cloro-2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenol (390 mg, 1.52 mmol) en ACN (4 ml) se añadió monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (30 mg, 0.16 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó NBS (320 mg, 1.8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos dio 6-bromo-3-cloro-2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-

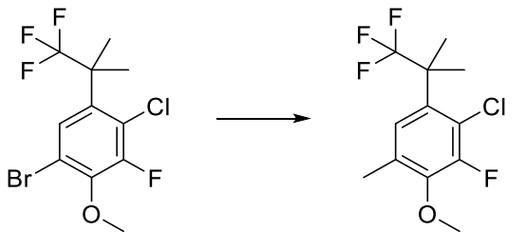
1,1-dimetil-etil)fenol (112 mg, 22 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.42 (m, 1H), 5.56 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.74 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -74.30, -127.73 (d, *J* = 2.5 Hz).

Etapa 5: 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno



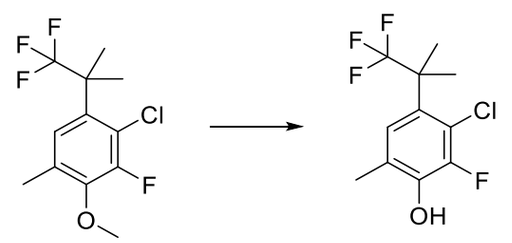
A una solución de 6-bromo-3-cloro-2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenol (138 mg, 0.41 mmol) en DMF (1.2 ml) se añadió carbonato de potasio (115 mg, 0.83 mmol) y yodometano (30 µl, 0.48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos dio 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno (130 mg, 90 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 - 7.45 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.75 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -74.13, -121.70 (d, *J* = 3.0 Hz).

Etapa 6: 4-cloro-3-fluoro-2-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno



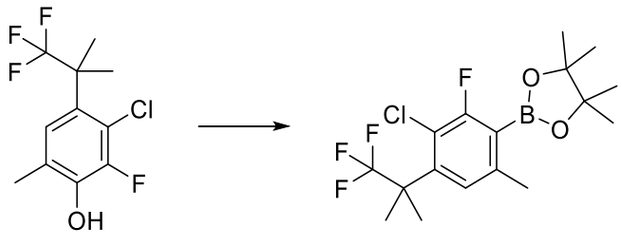
Un vial de microondas cargado con 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno (130 mg, 0.37 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (140 µl de 50 % p/v, 0.56 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (32 mg, 0.04 mmol) fosfato de tripotasio (235 mg, 1.11 mmol), agua (120 µl) y dioxano (1.2 ml) se desgasificaron bajo hidrógeno, se sellaron y calentaron a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 5 % en hexanos dio 4-cloro-3-fluoro-2-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno (70 mg, 66 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (s, 1H), 3.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.74 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -74.09, -126.59.

Etapa 7: 3-cloro-2-fluoro-6-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenol



A una solución de 4-cloro-3-fluoro-2-metoxi-1-metil-5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)benceno (70 mg, 0.25 mmol) en DCM (700 µl) a -70 °C se le añadió tribromoborano en DCM (400 µl de 1 M, 0.4000 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió sobre hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 10 % en hexanos para obtener 3-cloro-2-fluoro-6-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenol (52 mg, 78 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (s, 1H), 5.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.73 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -74.33, -136.75 (dd, *J* = 5.2, 2.1 Hz).

Etapa 8: 2-[3-cloro-2-fluoro-6-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-87)

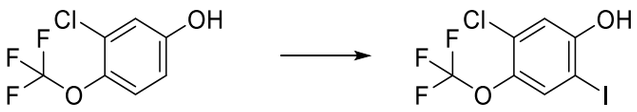


Se preparó 2-[3-cloro-2-fluoro-6-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-87) a partir de 3-cloro-2-fluoro-6-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al que se encuentra en el Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ESI-MS *m/z* calc. 380.13, encontrada 381.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B-88

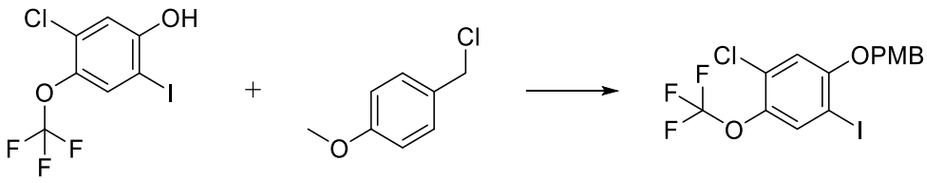
2-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 5-cloro-2-iodo-4-(trifluorometoxi)fenol



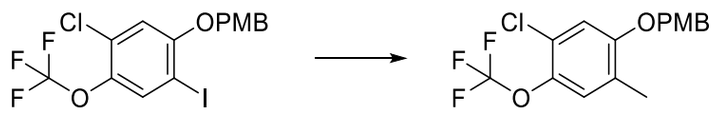
A 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenol (8.4 g, 29.64 mmol) en ácido acético (11.61 g, 11 ml, 193.43 mmol) se le agregó *N*-Iodosuccinimida (6.7 g, 29.78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se añadió ácido sulfúrico (1.17 g, 0.65 ml, 11.71 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y luego con una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % (100 ml) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 20 % en heptano) produjo 5-cloro-2-iodo-4-(trifluorometoxi)fenol (10.2 g, 88 %). ESI-MS *m/z* calc. 337.88, encontrada 336.86 $(M-1)^-$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.38 (s, 1H).

Etapa 2: 1-cloro-4-yodo-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2-(trifluorometoxi)benceno



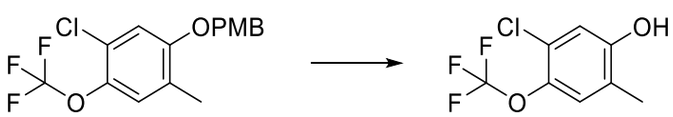
A una solución de 5-cloro-2-yodo-4-(trifluorometoxi)fenol (10.2 g, 25.96 mmol) en acetona (230 ml) con carbonato de potasio (5 g, 36.18 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (670 mg, 1.81 mmol) y 18-crown-6 (400 mg, 1.51 mmol) se le agregó 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (4.95 g, 31.6 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida antes de dividirse entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 5 % en heptano produjo 1-cloro-4-iodo-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2-(trifluorometoxi)benceno (9.8 g, 70 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 6.98-6.95 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)

Etapa 3: 1-cloro-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-4-metil-2-(trifluorometoxi)benceno



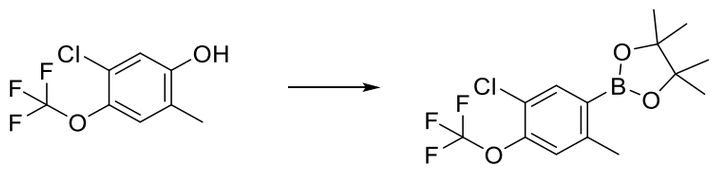
A una solución de 1-cloro-4-iodo-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-2-(trifluorometoxi)benceno (145 mg, 0.31 mmol) en 1,4-dioxano (2.4 ml) y agua (800 µl) se añadió ácido metilborónico (23 mg, 0.38 mmol) y fosfato de potasio tribásico (135 mg, 0.63 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos, después se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (12 mg, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se sometió a radiación de microondas durante 1 hora a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml), agua (15 ml), salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-cloro-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-4-metil-2-(trifluorometoxi)benceno (95 mg, 79 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.36 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

Etapa 4: 5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenol



A 1-cloro-5-[(4-metoxifenil)metoxi]-4-metil-2-(trifluorometoxi)benceno (50 mg, 0.13 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (14.8 mg, 0.01 ml, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y formó un azeotropo con tolueno (3 x 10 ml) para dar 5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenol (30 mg, 92 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.25 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H).

Etapa 5: 2-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-88)

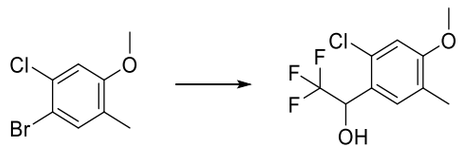


Se preparó 2-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-88, 339 mg, 62 %) a partir de 5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

Intermediario B-89

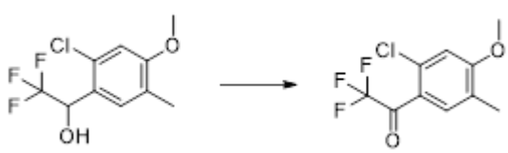
2-[5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopentil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 1-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol



A una mezcla agitada de 1-bromo-2-cloro-4-metoxi-5-metil-benceno (5 g, 21.2 mmol) en éter dietílico (110 ml) a -78 °C se le agregó una solución de *n*-BuLi (en hexanos) (9.5 ml de 2.5 M, 23.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y luego se añadió trifluoroacetato de metilo (3.31 g, 2.6 ml, 25.85 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por 1 hora, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (90 ml) y luego se vertió en un embudo separador con agua (45 ml) y éter dietílico (45 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 30 % en heptano para dar 1-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (2.86 g, 52 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.53 (dq, J = 6.4, 5.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H). 19 F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -77.96 (d, J = 5.4 Hz, 3F).

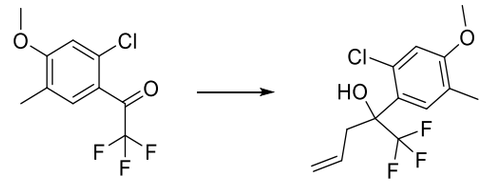
Etapa 2: 1-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona



A una solución de 1-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanol (1 g, 3.82 mmol) en DCM (20 ml) se le agregó periodinano de Dess-Martin (5 g, 10.61 mmol) y carbonato de sodio (1.3 g, 12.26 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (50 ml), la mezcla se agitó durante 30 min y luego se extrajo con DCM (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en heptano para dar 1-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (710 mg, 70 %).

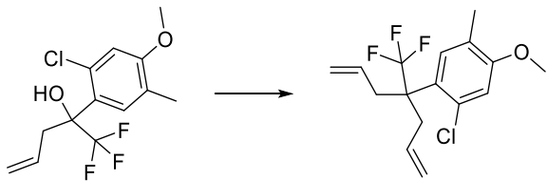
ESI-MS *m/z* calc. 252.01, encontrada 253.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -71.31 (s, 3F).

Etapa 3: 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-pent-4-en-2-ol



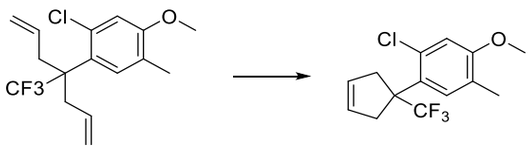
A una solución de 1-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (650 mg, 2.57 mmol) en éter dietílico (13 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de alilmagnesio en éter dietílico (4 ml de 1 M, 4 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La reacción se inactivó lentamente con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con MTBE (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-pent-4-en-2-ol (788 mg, 97 %). ESI-MS *m/z* calc. 294.06, encontrada 277.1 $(M-17)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.72 - 5.60 (m, 1H), 5.27 (dq, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 14.8, 6.5 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.82 (dd, *J* = 14.8, 7.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -78.87 (s, 3F).

Etapa 4: 1-[1-alil-1-(trifluorometil)but-3-enil]-2-cloro-4-metoxi-5-metil-benceno



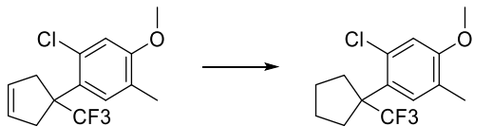
A una solución no agitada de 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-pent-4-en-2-ol (540 mg, 1.72 mmol) en DCE (9 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromuro de indio (200 mg, 0.56 mmol). Se añadió una solución de alil(trimetil)silano (1 g, 1.4 ml, 8.75 mmol) en DCE (4 ml) durante 50 minutos con el uso de una bomba de jeringa. Una vez iniciada la adición, la mezcla de reacción se agitó. Después del final de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h adicionales, se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml), se añadió agua (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 15 % en heptano dio 1-[1-alil-1-(trifluorometil)but-3-enil]-2-cloro-4-metoxi-5-metil-benceno (294 mg, 53 %). ESI-MS *m/z* calc. 318.1, encontrada 319.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.69 - 5.55 (m, 2H), 5.11 (dq, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 2H), 5.02 - 4.94 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 15.4, 7.1 Hz, 2H), 2.93 (dd, *J* = 15.4, 7.3 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -67.52 (s, 3F).

Etapa 5: 1-cloro-5-metoxi-4-metil-2-[1-(trifluorometil)ciclopent-3-en-1-il]benceno



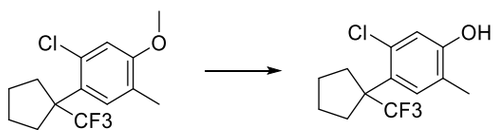
Una solución de 1-[1-alil-1-(trifluorometil)but-3-enil]-2-cloro-4-metoxi-5-metil-benceno (293 mg, 0.90 mmol) y catalizador Grubbs, 2a generación (38 mg, 0.04 mmol) en nitrógeno desgasificado DCE (90 ml) se agitó a 40 °C durante 2.5 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción cruda se concentró a presión reducida y el residuo se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice mediante el uso de la mezcla de DCM/heptano 9/1 como un eluyente. El filtrado se concentró a presión reducida y se secó al vacío para dar 1-cloro-5-metoxi-4-metil-2-[1-(trifluorometil)ciclopent-3-en-1-il]benceno (273 mg, 96 %). ESI-MS *m/z* calc. 290.07, encontrada 291.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -76.55 (s, 3F). GC-MS *m/z* calc. 290.06, found 289.90 (M)+.

Etapa 6: 1-cloro-5-metoxi-4-metil-2-[1-(trifluorometil)ciclopentilo]benceno



A una solución de 1-cloro-5-metoxi-4-metil-2-[1-(trifluorometil)ciclopent-3-en-1-il]benceno (250 mg, 0.79 mmol) en acetato de etilo (8 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió paladio sobre carbono (160 mg, 0.07 mmol). La mezcla se roció con hidrógeno durante 5 minutos y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,75 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla corta de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida y luego se secó *en el vacío* para dar 1-cloro-5-metoxi-4-metil-2-[1-(trifluorometil)ciclopentilo]benceno (241 mg, 87 %) como un aceite incoloro que cristalizó en un sólido. ESI-MS *m/z* calc. 292.08, encontrada 293.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 2H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -72.19 (s, 3F).

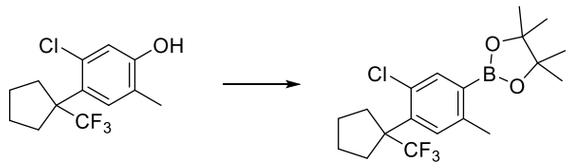
Etapa 7: 5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopentil]fenol



A una solución de 1-cloro-5-metoxi-4-metil-2-[1-(trifluorometil)ciclopentil]benceno (240 mg, 0.69 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió BBr_3 (211.20 mg, 80 µl, 0.84 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura por 3 horas y después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se tomó en MTBE (50 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml), después agua (20 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en heptano seguido de una segunda

purificación por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C_{18}) con el uso de MeCN de 2 a 80 % en agua (ácido fórmico al 0.1 %) dio 5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopentil]fenol (173 mg, 90 %) como un aceite incoloro que se cristaliza en un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 278.07, encontrada 279.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 5H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 2H).^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -72.20 (s, 3F).

Etapa 8: 2-[5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopentil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-89)

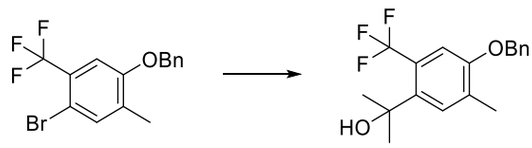


Se preparó 2-[5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopentil]fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-89) a partir de 5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopentil]fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ESI-MS *m/z* calc. 388.16, encontrada 389.2 $(M+1)^+$.

Intermediario B-90

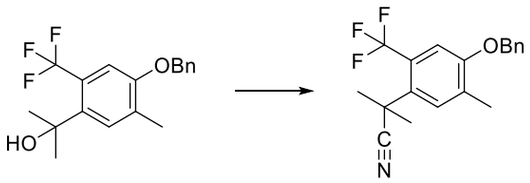
terc-butil-dimetil-[2-metil-2-[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]propoxi]silano

Etapa 1: 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol



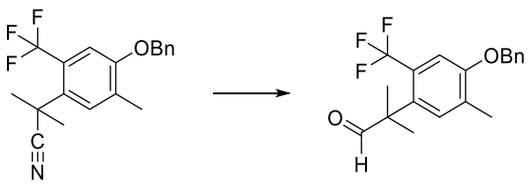
A una solución de 1-beciloxi-4-bromo-2-metil-5-(trifluorometil)benceno (500 mg, 1.39 mmol) en éter dietílico (6 ml) a -78 °C se le agregó una solución de *n-BuLi* en hexanos (0.6 ml de 2.5 M, 1.5 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, luego se añadió acetona (277 mg, 350 µl, 4.77 mmol) en forma de gotas, y se agitó durante 2 h a -78 °C. El baño de hielo seco se retiró y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). Se agregó MTBE (30 ml) a la mezcla y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con el uso de EtOAc de 0 a 10 % en heptanos proporcionó 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol (240 mg, 50 %) como un sólido tostado. ESI-MS *m/z* calc. 324.13, encontrada 307.2 $(M-17)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.32 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.67 (s, 6H).^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -53.84 (s, 3F).

Etapa 2: 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanonitrilo



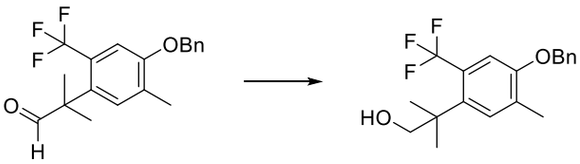
A una solución de trimetilsililformonitrilo (94.8 mg, 0.12 ml, 0.96 mmol) y bromuro de indio (15 mg, 0.04 mmol) en DCM (0.5 ml) a temperatura ambiente se le agregó una solución de 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]propan-2-ol (100 mg, 0.3 mmol) en DCM (1 ml) durante 5 minutos y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se coevaporó con DCM (2 x 30 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 10 % en heptanos para lograr 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanonitrilo (75 mg, 73 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 333.13, encontrada 334.2 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanal



A una solución de 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanonitrilo (2.39 g, 4.72 mmol) en THF (60 ml) enfriado a 0 °C se añadió lentamente una solución de hidruro de diisobutilaluminio en hexanos (11.3 ml de 1 M, 11.3 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 1M (50 ml) y se diluyó con DCM (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de heptanos al 100 % para proporcionar 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanal (1.5 g, 71 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 336.13, encontrada 337.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (q, J = 2.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.41 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -53.29 (s, 3F).

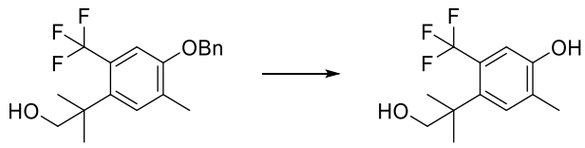
Etapa 4: 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ol



A una solución de 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanal (210 mg, 0.44 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se le agregó borohidruro de sodio (70 mg, 1.85 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con el uso de EtOAc de 0 a 10 % en heptanos

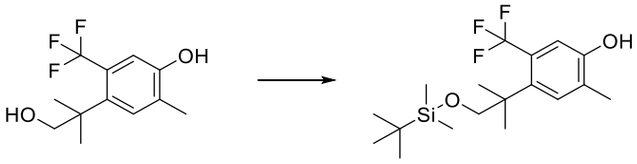
proporcionó 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ol (140 mg, 92 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 338.1494, encontrada 321.2 $(M-17)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 - 7.30 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.75 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.30 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -51.17 (s, 3F).

Etapa 5: 4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenol



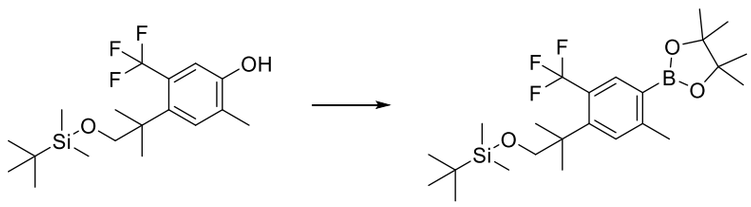
Una solución de 2-[4-benciloxi-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propan-1-ol (140 mg, 0.40 mmol) en metanol (5 ml) se roció con nitrógeno durante 10 minutos. Luego, se añadió paladio sobre carbono (10 % p/p) (68 mg, 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se burbujeó con hidrógeno durante 5 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 minutos, se filtró a través de Celite®, se lavó con MeOH y el filtrado se concentró a presión reducida para permitirse el 4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenol (100 mg, 94 %). ESI-MS *m/z* calc. 248.10, encontrada 231.2 $(M-17)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (br. s., 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 3.49 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -51.34 (s, 3F).

Etapa 6: 4-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1,1-dimetil-etil]-2-metil-5-(trifluorometil)fenol



A una mezcla de 4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenol (60 mg, 0.24 mmol) y diclorometano (2 ml) se le agregó imidazol (20 mg, 0.3 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsilil (45 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, luego se añadió otra porción de cloruro de *terc*-butildimetilsilil (12 mg, 0.08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se enjuagó con heptanos (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 20 % en heptanos para permitir el uso de 4-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1,1-dimetil-etil]-2-metil-5-(trifluorometil)fenol (25 mg, 29 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 362.19, encontrada 231.2 $(M-131)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.31 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), -0.08 (s, 6H).^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -51.42 (s, 3F).

Etapa 7: *terc*-butil-dimetil-[2-metil-2-[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]propoxi]silano (Intermediario B-90)

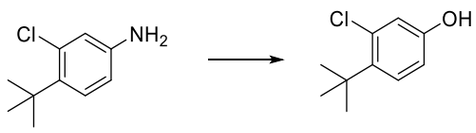


Se preparó *terc*-butil-dimetil-[2-metil-2-[5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]propoxi]silano (Intermediario B-90, 193 mg, 100 %) a partir de 4-[2-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1,1-dimetil-etil]-2-metil-5-(trifluorometil)fenol mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ESI-MS *m/z* calc. 472.2792, encontrada 341.2 (M-131)+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.70 - 3.68 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.42 - 1.39 (m, 6H), 1.28 (s, 12H), 0.84 (s, 9H), -0.05 (s, 6H).^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -52.17 (s, 3F).

Intermediario B-91

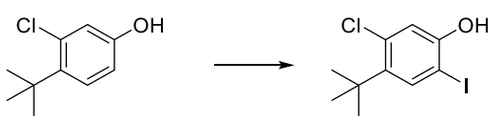
5-*terc*-butil-4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

Etapa 1: 4-*terc*-butil-3-cloro-fenol



Una solución de 4-*terc*-butil-3-cloro-anilina (5 g, 27.2 mmol) en ácido sulfúrico (40 ml de 12 M, 480 mmol), éter de ciclopentilmetilo (80 ml) y agua (40 ml) se agitó a 50 °C hasta la disolución completa y luego se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de nitrito de sodio (2.0 g, 29 mmol) en agua (30 ml) se añadió muy lentamente a 10 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 75 minutos. Una vez que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice mediante el uso de EtOAc en heptanos de 0 a 20 % para lograr 4-*terc*-butil-3-cloro-fenol (4.93 g, 98 %). ESI-MS *m/z* calc. 184.06, encontrada 183.0 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 4.85 (br. s, 1H), 1.45 (s, 9H).

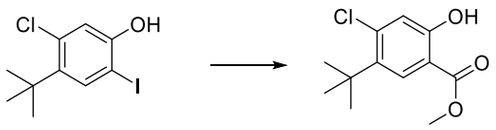
Etapa 2: 4-*terc*-butil-5-cloro-2-iodo-fenol



Se añadió ácido p-toluenosulfónico (monohidratado) (5.1 g, 26.81 mmol) a una solución de 4-*terc*-butil-3-cloro-fenol (4.93 g, 26.56 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se agregó NIS (6 g, 26.67 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de tiosulfato de sodio (100 ml), se diluyó con HCl acuoso 1M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en

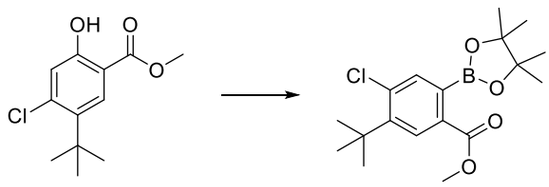
columna en gel de sílice mediante el uso de EtOAc en heptanos de 0 a 10 % para lograr 4-*terc*-butil-5-cloro-2-iodo-fenol (5.34 g, 65 %) como un aceite claro. ESI-MS *m/z* calc. 309.96, encontrada 308.9 $(M-1)^-$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 3: 5-*terc*-butil-4-cloro-2-hidroxi-benzoato de metilo



En un reactor a temperatura ambiente, se colocaron una solución de 4-*terc*-butil-5-cloro-2-iodo-fenol (5.34 g, 17.2 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio(II)cloruro (660 mg, 0.94 mmol), metanol (126.56 g, 160 ml, 4 mol) y trietilamina (5,44 g, 7.5 ml, 53.81 mmol) en dimetilformamida (160 ml) bajo 30 PSI de monóxido de carbono (5 g, 178.51 mmol) y se calentó a 60 °C durante la noche. Una vez que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (1 l) y se extrajo mediante el uso de acetato de etilo (3x300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3x150 ml), salmuera (200 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de EtOAc en heptanos 0 a 10 % para proporcionar 5-*terc*-butil-4-cloro-2-hidroxi-benzoato de metilo (3.71 g, 89 %) como sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 242.07, encontrada 243.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

Etapa 4: metil 5-*terc*-butil-4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (Intermediario B-91)

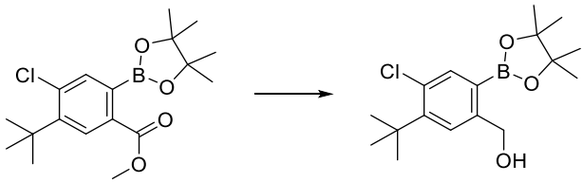


Se preparó 5-*terc*-butil-4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (Intermediario B-91, 307 mg, 98 %) a partir del 5-*terc*-butil-4-cloro-2-hidroxi-benzoato mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 352.1613, encontrada 353.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.43 (s, 12H).

Intermediario B-92

[5-*terc*-butil-4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol

Etapa 1: [5-*terc*-butil-4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol (Intermediario B-92)



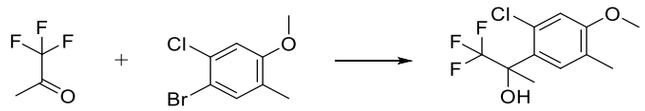
Se añadió lentamente una solución de DIBAL (en hexanos) (2.4 ml de 1 M, 2.4 mmol) a una solución de 5-*terc*-butil-4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (307 mg,

0.82 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78 °C y la mezcla de la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de metanol (5 ml) y se concentró a presión reducida para permitir [5-*terc*-butil-4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborol-2-il)fenil]metanol (Intermediario B-92).

Intermediario B-93

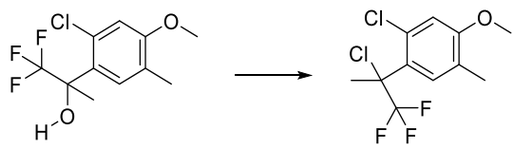
terc-butil-[2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]-dimetil-silano

Etapa 1: 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol



A una mezcla agitada a -78 °C de 1-bromo-2-cloro-4-metoxi-5-metil-benceno (10.5 g, 44.54 mmol) en éter dietílico (180 ml) se le agregó una solución de *n*-BuLi en hexanos (20 ml de 2.5 M, 50 mmol) lentamente por 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 45 minutos y luego se añadió lentamente una solución de 1,1,1-trifluoropropano-2-ona (10 g, 8 ml, 89.4 mmol) en éter dietílico (10 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora, luego se removió el baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y agua (100 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 25 % en heptanos para permitirse el 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (10.77 g, 77 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 268.05, encontrada 251.5 $(M-17)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.89 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -79.90 (s, 3F).

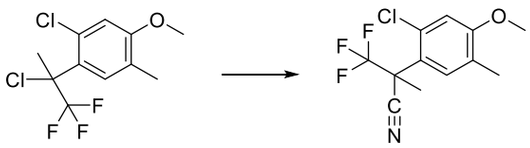
Etapa 2: 1-cloro-2-(1-cloro-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-5-metoxi-4-metil-benceno



A una solución de 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-1,1,1-trifluoro-propan-2-ol (100 mg, 0.2434 mmol) y trietilamina (87 mg, 0.12 ml, 0.86 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (89 mg, 60 µl, 0.78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se añadió una segunda porción de cloruro de metanosulfonilo (88 mg, 60 µl, 0.78 mmol) y trietilamina (87 mg, 0.12 ml, 0.86 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml) una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de 0 a 10 % de EtOAc en heptanos para proporcionar 1-cloro-2-(1-

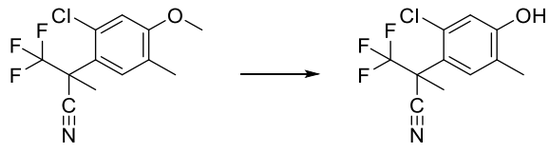
cloro-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-5-metoxi-4-metil-benceno (61 mg, 81 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.34 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 2.20 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -74.67 (s, 3F).

Etapa 3: 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanonitrilo



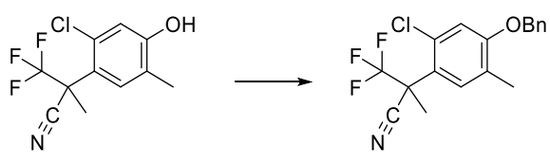
A una solución de 1-cloro-2-(1-cloro-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)-5-metoxi-4-metil-benceno (6 g, 20.3 mmol) en 1,2-dicloroetano (120 ml) a temperatura ambiente se añadió cianuro de trimetilsililo (4.36 g, 5.5 ml, 44 mmol) seguido de tetracloruro de titanio en diclorometano (23.5 ml de 1 M, 23 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó lentamente con agua (750 ml), se diluyó con DCM (1 L) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (350 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanonitrilo crudo (5.96 g, 90 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 277.0481, encontrada 278.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (solapado con cloroformo, s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -71.94 (s, 3F).

Etapa 4: 2-(2-cloro-4-hidroxi-5-metil-fenil)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanonitrilo



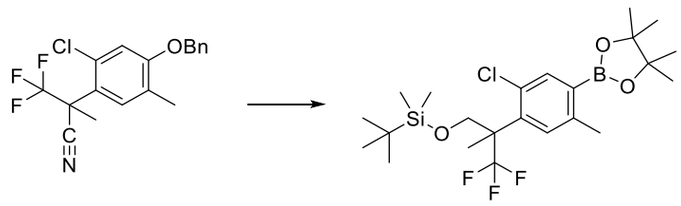
Se añadió una solución de boro tribromuro en DCM (29 ml de 1 M, 29 mmol) en forma de gotas a una solución de 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanonitrilo (2 g, 5.76 mmol) en DCM (50 ml) a -78 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo (500 ml) y se lavó DCM (500 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 40 % en heptanos para permitirse el 2-(2-cloro-4-metoxi-5-metil-fenil)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanitrilo (1.36 g, 87 %) como un sólido tostado. ESI-MS *m/z* calc. 263.09, encontrada 264.18 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.14 (s, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -71.84 (s, 3F).

Etapa 5: 2-(4-benciloxi-2-cloro-5-metil-fenil)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanonitrilo



A una mezcla de 2-(2-cloro-4-hidroxi-5-metil-fenil)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanonitrilo (115 mg, 0.42 mmol) y carbonato de potasio molido (118 mg, 0.86 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se añadió bromometilbenceno (1.29 g, 0.9 ml, 7.7 mmol). Se eliminó el baño frío y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se vertió en un embudo separador. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de EtOAc de 0 a 60 % en heptanos para lograr el 2-(4-benciloxi-2-cloro-5-metil-fenil)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanitrilo (106 mg, 67 %) como un sólido naranja. ESI-MS *m/z* calc. 353.0794, encontrada 354.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.35 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -71.88 (s, 3F).

Etapa 6: *terc*-butil-[2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]-dimetil-silano (Intermediario B-93)

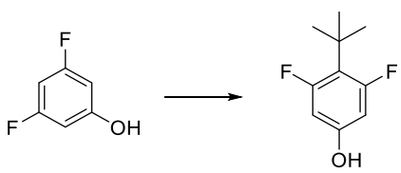


Se preparó *terc*-butil-[2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propoxi]-dimetil-silano (Intermediario B-93, 58 mg, 100 %) a partir de 2-(4-benciloxi-2-cloro-5-metil-fenil)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-90 (Etapa 3 a Etapa 7) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 0.78 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -69.94 (s, 3F).

Intermediario B-94

2-(4-*terc*-butil-3,5-difluoro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

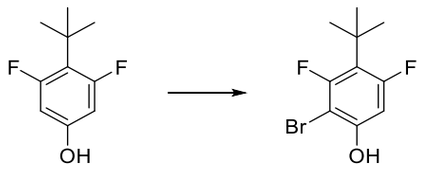
Etapa1: 4-*terc*-butil-3,5-difluoro-fenol



A una solución de 2-metoxi-2-metil-propano (3 ml, 25.22 mmol) de 3,5-difluorofenol (1 g, 7.69 mmol), se añadió tetraclorozirconio (900 mg, 3.86 mmol) lentamente al mantener la mezcla de reacción a 30-40 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió tetraclorozirconio adicional (900 mg, 3.86 mmol) lentamente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (20 ml). Se añadió DCM y las sustancias insolubles se separaron por filtración. El filtrado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y el solvente se evaporó

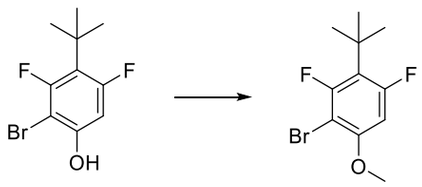
a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 5 % en hexanos para obtener 4-*terc*-butil-3,5-difluoro-fenol (250 mg, 17 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.37 - 6.26 (m, 2H), 4.97 (s, 1H), 1.42 (t, *J* = 2.3 Hz, 9H).

Etapa 2: 2-bromo-4-*terc*-butil-3,5-difluoro-fenol



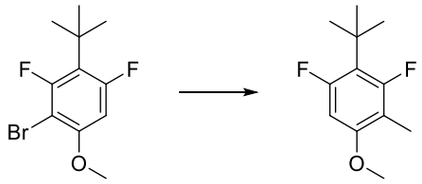
A una suspensión de 4-*terc*-butil-3,5-difluoro-fenol (450 mg, 2.417 mmol) en ACN (5 ml) se añadió monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (50 mg, 0.26 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió NBS (390 mg, 2.191 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos dio 2-bromo-4-*terc*-butil-3,5-difluoro-fenol (370 mg, 58 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.56 (dd, *J* = 13.8, 2.2 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 1.44 (t, *J* = 2.3 Hz, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -98.44 (tt, *J* = 5.3, 3.0 Hz), -105.64 - -105.84 (m).

Etapa 3: 4-bromo-2-*terc*-butil-1,3-difluoro-5-metoxi-benceno



A una solución de 2-bromo-4-*terc*-butil-3,5-difluoro-fenol (365 mg, 1.38 mmol) en DMF (3 ml) se añadió carbonato de potasio (385 mg, 2.79 mmol) y yodometano (100 µl, 1.61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos para obtener 4-bromo-2-*terc*-butil-1,3-difluoro-5-metoxi-benceno (321 mg, 84 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.42 (dd, *J* = 14.5, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 2.3 Hz, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -97.28 - -97.66 (m), -105.43 - -105.79 (m).

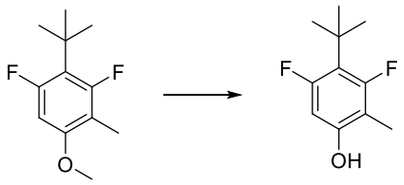
Etapa 4: 2-*terc*-butil-1,3-difluoro-5-metoxi-4-metil-benceno



Un vial de microondas cargado con 4-bromo-2-*terc*-butil-1,3-difluoro-5-metoxi-benceno (315 mg, 1.13 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (430 µl de 50 % p/v, 1.71 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (95 mg, 0.11 mmol), fosfato de tripotasio (710 mg, 3.34 mmol), agua (300 µl) y dioxano (3 ml) se desgasificó bajo nitrógeno, se selló y calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla

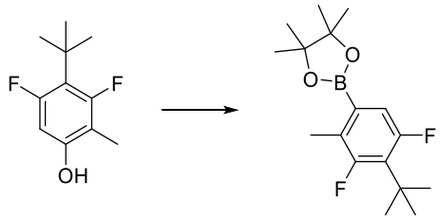
de reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 5 % en hexanos dio 2-*terc*-butil-1,3-difluoro-5-metoxi-4-metil-benceno (190 mg, 79 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.31 (dd, *J* = 14.9, 2.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.04 (dd, *J* = 3.0, 1.1 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 2.3 Hz, 9H).

Etapa 5: 4-*terc*-butil-3,5-difluoro-2-metil-fenol



A una solución de 2-*terc*-butil-1,3-difluoro-5-metoxi-4-metil-benceno (185 mg, 0.86 mmol) en DCM (2 ml) a -70 °C se le añadió tribromoborano en DCM (1.4 ml de 1 M, 1.4 mmol). Después de 5 minutos, se elimina el baño de hielo seco y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con metanol. El solvente se eliminó a presión reducida y purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 10 % en hexanos dio 4-*terc*-butil-3,5-difluoro-2-metil-fenol (140 mg, 81 %). ESI-MS *m/z* calc. 200.10, encontrada 200.76 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.29 (dd, *J* = 13.7, 2.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.07 (dd, *J* = 2.7, 1.1 Hz, 3H), 1.42 (t, *J* = 2.3 Hz, 9H).

Etapa 6: 2-(4-*terc*-butil-3,5-difluoro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-94)

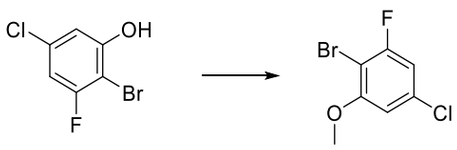


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-3,5-difluoro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-94) a partir de 4-*terc*-butil-3,5-difluoro-2-metil-fenol, mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-24 (Etapa 1). ESI-MS *m/z* calc. 310.19, encontrada 311.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (dd, *J* = 13.3, 1.7 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 3.6, 1.2 Hz, 3H), 1.45 (t, *J* = 2.3 Hz, 9H), 1.33 (s, 12H).

Intermediario B-95

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-3-fluoro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

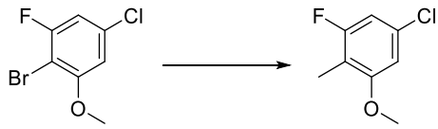
Etapa 1: 2-bromo-5-cloro-1-fluoro-3-metoxi-benceno



A una solución de 2-bromo-5-cloro-3-fluoro-fenol (5 g, 22.18 mmol) en DMF (45 ml) se le añadió carbonato de potasio (6.25 g, 45.22 mmol) y yodometano (1.7 ml, 27.31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

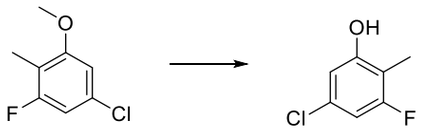
(2x), se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 100 % de hexanos para obtener 2-bromo-5-cloro-1-fluoro-3-metoxi-benceno (4.90 g, 92 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.81 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

Etapa 2: 5-cloro-1-fluoro-3-metoxi-2-metil-benceno



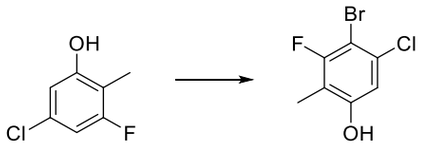
Un vial de microondas cargado con 2-bromo-5-cloro-1-fluoro-3-metoxi-benceno (1.58 g, 6.6 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2.5 ml de 50 % p/v, 9.96 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (555 mg, 0.7 mmol), tripotasio fosfato (4.1 g, 19.32 mmol), agua (1.5 ml) dioxano (15 ml) y agua (1.5 ml) y se desgasificó bajo nitrógeno, se selló y calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 5 % en hexanos dio 5-cloro-1-fluoro-3-metoxi-2-metil-benceno (835 mg, 43 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70 (dd, *J* = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

Etapa 3: 5-cloro-3-fluoro-2-metil-fenol



A una solución de 5-cloro-1-fluoro-3-metoxi-2-metil-benceno (2.16 g, 12.37 mmol) en DCM anhidro (35 ml) a temperatura ambiente, se añadió tribromoborano (15 ml de 1 M, 15 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas, se enfrió a -78 °C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de agua en forma de gotas. La suspensión resultante se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 20 % en hexanos proporcionó 5-cloro-3-fluoro-2-metil-fenol (1.96 g, 99 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -114.21 (s, 1F).

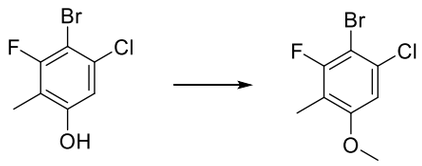
Etapa 4: 4-bromo-5-cloro-3-fluoro-2-metil-fenol



A una suspensión de 5-cloro-3-fluoro-2-metil-fenol (1.96 g, 12.21 mmol) y monohidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (275 mg, 1.45 mmol) en ACN (22 ml) a 0 °C, se añadió NBS (2.2 g, 12.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 5 % en hexanos dio 4-bromo-5-cloro-3-fluoro-2-

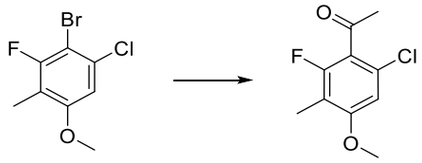
metil-fenol (1.870 g, 61 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.78 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H).

Etapa 5: 2-bromo-1-cloro-3-fluoro-5-metoxi-4-metil-benceno



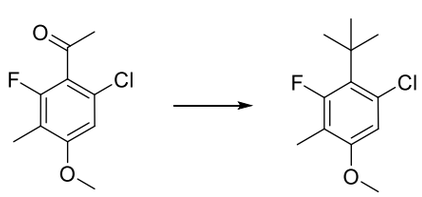
A una solución de 4-bromo-5-cloro-3-fluoro-2-metil-fenol (315 mg, 1.315 mmol) en DMF (3 ml) se añadió carbonato de potasio (367 mg, 2.65 mmol) y yodometano (100 µl, 1.60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos, dio 2-bromo-1-cloro-3-fluoro-5-metoxi-4-metil-benceno (295 mg, 89 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -103.63 - -103.68 (m).

Etapa 6: 1-(6-cloro-2-fluoro-4-metoxi-3-metil-fenil)etanona



A un vial que contiene una solución de 2-bromo-1-cloro-3-fluoro-5-metoxi-4-metil-benceno (290 mg, 1.144 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estannano (400 µl, 1.18 mmol) en dioxano (1.5 ml) se le añadió dicloropaladio; trifenilfosfano (40 mg, 0.06 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 30-60 segundos, se selló y se calentó a 100 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material obtenido se tomó en THF (2 ml) y se añadió HCl en agua (2 ml de 1 M, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), se secó con $MgSO_4$, se filtró y concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 15 % en hexanos para obtener 1-(6-cloro-2-fluoro-4-metoxi-3-metil-fenil)etanona (131 mg, 53 %). ESI-MS *m/z* calc. 216.03, encontrada 217.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.60 - 2.53 (m, 3H), 2.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116.18 -116.26 (m).

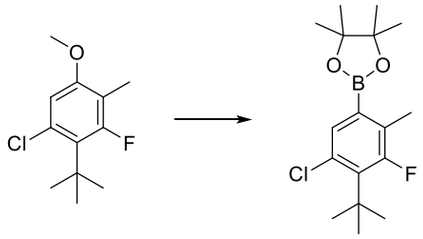
Etapa 7: 2-*terc*-butil-1-cloro-3-fluoro-5-metoxi-4-metil-benceno



A una solución de tetraclorotitanio en tolueno (1.5 ml de 1 M, 1.5 mmol) en DCM (1 ml) a -40 °C se añadió dimetilzinc en heptano (2 ml de 1 M, 2 mmol) manteniendo lentamente la temperatura por

debajo de -40 °C (temperatura interna). La mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 30 min y luego se añadió una solución de 1-(6-cloro-2-fluoro-4-metoxi-3-metil-fenil)etanona (130 mg, 0.6 mmol) en DCM (300 µl) en forma de gotas, manteniendo la temperatura interna por debajo de -40 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó vertiéndola lentamente en hielo/solución de bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se acidificó con conc. HCl y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos para obtener 2-*terc*-butil-1-cloro-3-fluoro-5-metoxi-4-metil-benceno (72 mg, 52 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.63 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.05 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 1.54 (d, *J* = 3.3 Hz, 9H).

Etapa 8: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-3-fluoro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-95)

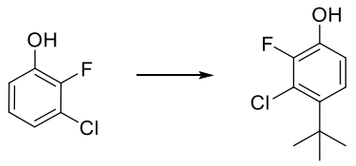


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-3-fluoro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-95) a partir de 2-*terc*-butil-1-cloro-3-fluoro-5-metoxi-4-metil-benceno, mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-94 (Etapa 5 y Etapa 6). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 1H), 2.38 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 3.5 Hz, 9H), 1.33 (s, 12H).

Intermediario B-96

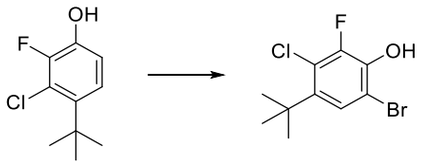
2-(4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-fenol



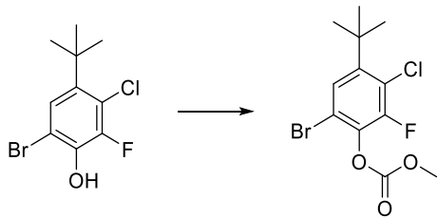
A una solución de 3-cloro-2-fluoro-fenol (10 g, 68.24 mmol) en *terc*-butanol (20 ml, 209.1 mmol) y heptano (80 ml) en un matraz de fondo redondo se añadió ácido sulfúrico (7.3 ml, 137 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 días. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con solución sat. de $Na_2S_2O_3$, agua, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 5 % en hexanos seguido de purificación por cromatografía en columna de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de ACN de 1 a 99 % en agua (modificador de HCl) dio 4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-fenol (1.2 g, 9 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 2: 6-bromo-4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-fenol



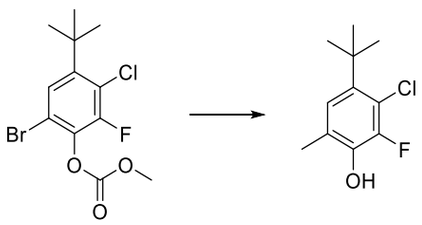
A una solución de 4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-fenol (1.2 g, 5.921 mmol) en acetonitrilo (12 ml) se añadió NBS (2.15 g, 12.08 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). La capa orgánica combinada se lavó con sulfito sodio sat., seguido de lavado con agua, se secado sobre sulfato de magnesio, filtrado y concentrado a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 5 % en hexanos para proporcionar 6-bromo-4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-fenol (1.5 g, 90 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 3: (6-bromo-4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-fenil) carbonato de metilo



Se disolvieron 6-bromo-4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-fenol (1.5 g, 5.33 mmol) y DMAP (35 mg, 0.28 mmol) en DCM (8 ml) y TEA (1.5 ml, 10.76 mmol), se enfriaron a 0 °C, luego se trataron con metilcloroformiato (620 µl, 8.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo por DCM. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 5 % en hexano dio (6-bromo-4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-fenil) metil carbonato (1.54 g, 85 %). ESI-MS *m/z* calc. 337.97, encontrada 341.1 $(M+3)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

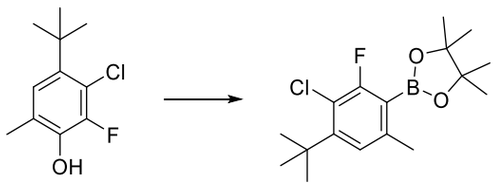
Etapa 4: 4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-6-metil-fenol



Un vial de microondas cargado con (6-bromo-4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-fenil)metil carbonato (700 mg, 2.06 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (770 µl de 50 % p/v, 3.07 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (170 mg, 0.2 mmol), fosfato de tripotasio (1.3 mg, 6.12 mmol), agua (700.0 µl) y dioxano (7 ml) se desgasificó bajo nitrógeno, se selló y calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. La purificación a través cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 5 % en hexanos dio 4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-6-

metil-fenol (309 mg, 69 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 - 6.92 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H).

Etapa 5: 2-(4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-96)

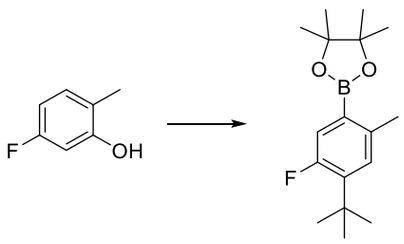


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-96, 100 mg, 22 %) a partir de 4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-6-metil-fenol, mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-24 (Etapa 1 y Etapa 2). ESI-MS *m/z* calc. 326.16, encontrada 327.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.98 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (s, 12H).

Intermediario B-97

2-(4-*terc*-butil-5-fluoro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-fluoro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-97)

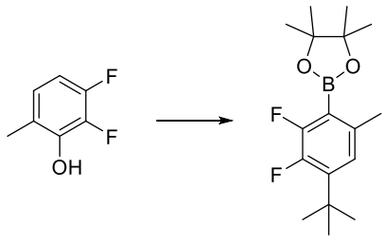


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-5-fluoro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-97) a partir de 5-fluoro-2-metil-fenol, mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-32 (Etapa 1 y Etapa 3) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.38 - 1.30 (m, 21H).

Intermediario B-98

2-(4-*terc*-butil-2,3-difluoro-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2,3-difluoro-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-98)

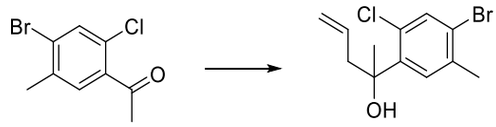


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-2,3-difluoro-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-98) a partir de 2,3-difluoro-6-metil-fenol, mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-32 (Etapa 1 y Etapa 3). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.26 (s, 12H).

Intermediario B-99

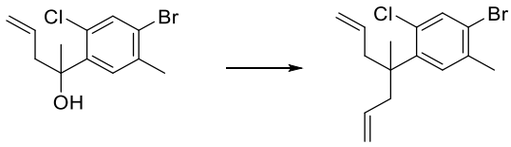
2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)pent-4-en-2-ol



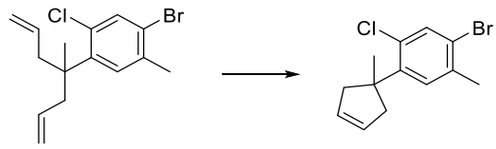
A una solución de 1-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)etanona (500 mg, 1.74 mmol) en un baño de agua/hielo a aproximadamente 0 °C se añadió bromuro de alilmagnesio en éter dietílico (2.6 ml de 1 M, 2.6 mmol) y la reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 a 20 % de EtOAC en heptano proporcionó 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)pent-4-en-2-ol (510 mg, 94 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 287.99, encontrada 271.0 $(M-17)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.61 - 5.46 (m, 1H), 5.22 - 5.08 (m, 2H), 3.21 (ddt, *J* = 13.9, 6.4, 1.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 14.2, 8.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

Etapa 2: 1-(1-alil-1-metil-but-3-enil)-4-bromo-2-cloro-5-metil-benceno



Se añadió bromuro de indio (950 mg, 2.68 mmol) y alil(trimetil)silano (928 mg, 1.3 ml, 8.12 mmol) a una solución de 2-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)pent-4-en-2-ol (1.65 g, 5.35 mmol) en dicloroetano (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo mediante el uso de diclorometano (3x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 1-(1-alil-1-metil-but-3-enil)-4-bromo-2-cloro-5-metil-benceno (1.68 g, 100 %), que se usó como crudo para la siguiente etapa.

Etapa 3: 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopent-3-en-1-il)benceno



Una solución de 1-(1-alil-1-metil-but-3-enil)-4-bromo-2-cloro-5-metil-benceno (1.68 g, 5.35 mmol) en DCE (500 ml) se roció con gas nitrógeno durante 10-15 minutos. A la solución se añadió el catalizador Grubbs, 2a generación (270 mg, 0.32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de heptanos y acetonitrilo (100 ml) y las capas se separaron. El acetonitrilo se extrajo

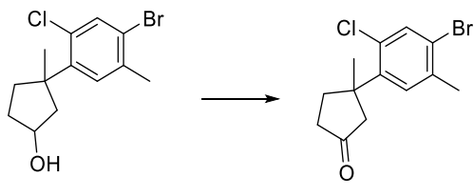
de nuevo con heptanos (2x25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con acetonitrilo (20 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopent-3-en-1-il)benceno crudo.

Etapa 4: 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-3-metil-ciclopentanol



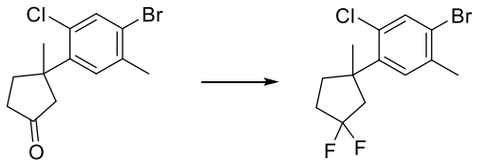
El sulfuro de boranodimetilo (208.26 mg, 0.26 ml, 2.74 mmol) se añadió lentamente a una solución de 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopent-3-en-1-il)benceno (400 mg, 1.38 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C, se trató con hidróxido de sodio acuoso 2 N (2.5 ml) y peróxido de hidrógeno al 30 % (2.5 ml), se conservó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo mediante el uso de diclorometano (3x20 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-3-metil-ciclopentanol crudo (438 mg, 94 %) como un aceite transparente. ESI-MS *m/z* calc. 302.01, encontrada 285.1 $(M-17)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.24 (s, 0.5H), 7.17 (s, 0.5H), 4.57 - 4.48 (m, 0.5H), 4.48 - 4.38 (m, 0.5H), 2.56 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 0.5H), 2.46 - 2.39 (m, 0.5H), 2.37 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 0.5H), 2.23 - 1.96 (m, 3.5H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.53 (s, 1.5H), 1.34 (s, 1.5H).

Etapa 5: 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-3-metil-ciclopentanona



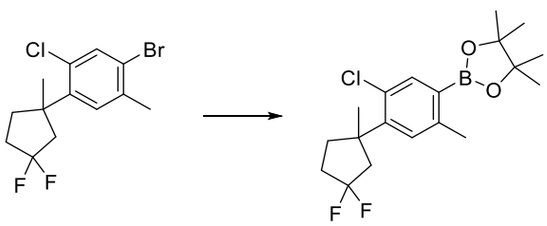
Se añadió Dess-martin periodinano (1.2 g, 2.83 mmol) a una solución de 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-3-metil-ciclopentanol (438 mg, 1.3 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo mediante el uso de diclorometano (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 a 5 % de metanol en diclorometano para proporcionar 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-3-metil-ciclopentanona (291 mg, 74 %) como un aceite transparente. ESI-MS *m/z* calc. 299.99, encontrada 301.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.89 (dd, *J* = 18.0, 1.3 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 2.55 - 2.36 (m, 7H), 1.47 (s, 3H).

Etapa 6: 1-bromo-5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-benceno



Se añadió DAST (615 mg, 0.5 ml, 3.81 mmol) a una solución de 3-(4-bromo-2-cloro-5-metil-fenil)-3-metil-ciclopentanona (240 mg, 0.8 mmol) en dicloroetano (0.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 5 horas. Se añadió DAST adicional (615 mg, 0.5 ml, 3.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40 °C. Se añadió DAST adicional (615 mg, 0.5 ml, 3.81 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante otras 6 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en una mezcla de agitada vigorosamente de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y diclorometano (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x15 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 10 % en heptanos dio 1-bromo-5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-benceno (158 mg, 61 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.43 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.37 - 2.21 (m, 4H), 1.48 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -84.57 (d, *J* = 230.2 Hz, 1F), -85.85 (d, *J* = 226.2 Hz, 1F).

Etapa 7: 2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-99)

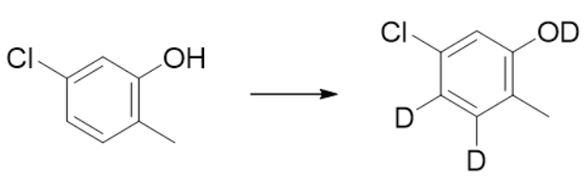


Se preparó 2-[5-cloro--4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-99) a partir de 1-bromo-5-cloro-2-metil-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-benceno mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-1, Etapa 2. ESI-MS *m/z* calc. 370.17, encontrada 371.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.46 (m, 4H), 2.38 - 2.21 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 12H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -84.46 (d, *J* = 227.5 Hz, 1F), -85.91 (d, *J* = 233.0 Hz, 1F).

Intermediario B-100

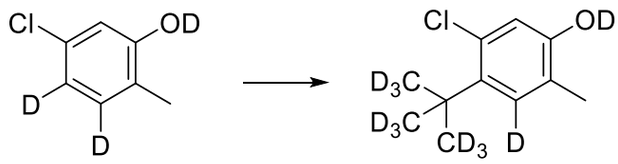
2-(5-cloro-2-metil-4-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d_6)fenil-3-d)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Etapa 1: 5-cloro-2-metilfen-3,4-d_2-ol-*d*



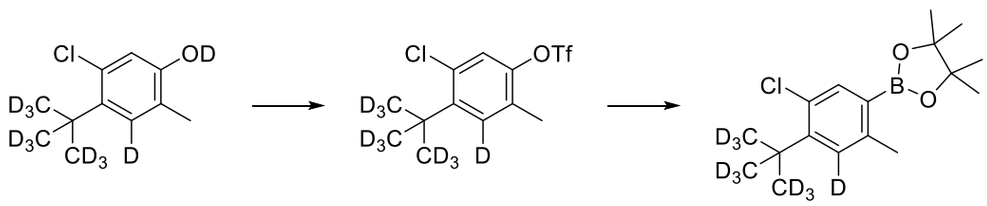
Una solución de 5-cloro-2-metilfenol (5.0 g, 35.1 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) y 97 % de D_2SO_4 (5.8 ml, 105.2 mmol) se agitó a 80 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con D_2O (20 ml) y se extrajo con diclorometano (60 ml). La capa orgánica se lavó con D_2O (20 ml) y las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. Para aumentar aún más el contenido de deuterio, el material crudo se mezcló con 1,4-dioxano (22 ml) y 97 % D_2SO_4 (5.8 ml, 105.2 mmol) y se agitó a 60 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó en D_2O (20 ml) y se extrajo con diclorometano (DCM, 60 ml). La capa orgánica se lavó con D_2O (20 ml) y la capa acuosa combinada se extrajo con DCM (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para obtener 5-cloro-2-metilfen-3,4-*d*$_2$-ol-*d* (5,6 g).

Etapa 2: 5-cloro-2-metil-4-(2-(metil-*d*$_3$)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-*d*6)fen-3-*d*-ol-*d*



El 5-cloro-2-metilfeno-3,4-*d*$_2$-ol-*d* (14,55 g, 100 mmol, 14 % p/p dioxano) se disolvió en *t*-BuOH-*d*$_{10}$ (28.0 ml, 297 mmol) y *n*-heptano (146 ml) y se enfrió en un baño de agua helada. A 7 °C, se añadió D_2SO_4 al 98 % (11.0 ml, 198 mmol) lo que dio como resultado un sistema de 2 capas de color marrón claro que se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Mientras se enfriaba en un baño de agua se añadió D_2O (150 ml) y la mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con D_2O (90 ml x 2) y 1 M DCl en D_2O (40 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 10 % en heptanos proporcionó 5-cloro-2-metil-4-(2-(metil-*d*$_3$)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-*d*$_6$)fen-3-*d*-ol-*d* (21.8 g).

Etapa 3: 2-(5-cloro-2-metil-4-(2-(metil-*d*$_3$)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-*d*$_6$)fenil-3-d)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-100)

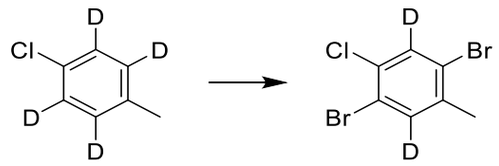


Se preparó 2-(5-cloro-2-metil-4-(2-(metil-*d*$_3$)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-*d*$_6$)fenil-3-d)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (intermediario B-100) a partir del 5-cloro-2-metil-4-(2-(metil-*d*$_3$)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-*d*$_6$)fen-3-*d*-ol-*d*, mediante el uso de un procedimiento análogo al del Intermediario B-26 (Etapa 4 y Etapa 5). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,35 (s, 12 H).

Intermediario B-101

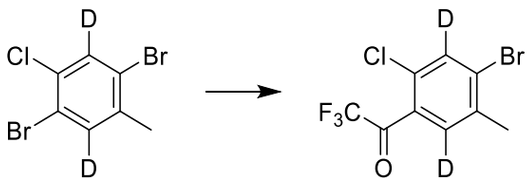
2-(5-cloro-2-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-3-*^{13}C*-3,3,3-d$_3$)fenil-3,6-*d*$_2$)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-101)

Etapa 1: 1,4-dibromo-2-cloro-5-metilbenceno-3,6-*d*$_2$



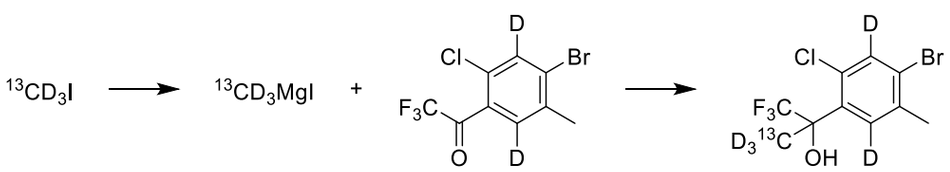
Una mezcla de 1-cloro-4-metilbenceno-2,3,5,6-*d*$_4$ (30.0 g, 230 mmol), polvo de hierro (1.26 g, 22.6 mmol) en cloroformo (60 ml) se agitó en un matraz de 3 cuellos con fondo redondo de 500 ml provisto de un embudo y condensador adicionales. La mezcla se agitó y se calentó a 30 °C. Se añadió bromo (28.2 ml, 551 mmol) por goteo durante 1 hora. Al completar la adición de bromo, se aumentó la temperatura a 45 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (400 ml), y se lavó con agua (2 x 180 ml) y NaCl saturado (200 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El material crudo se recristalizó a partir de EtOH (270 ml) y agua (180 ml) para proporcionar 1,4-dibromo-2-cloro-5-metilbenceno-3,6-*d*$_2$ (66.5 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,35 (s, 3H).

Etapa 2: 1-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil-3,6-d$_2$)-2,2,2-trifluoro-etan-1-ona



A un matraz de fondo redondo con 3 cuellos de 1 l provisto de un embudo de adición y un termómetro se añadió una solución de 1,4-dibromo-2-cloro-5-metilbenceno-3,6-*d*$_2$ (30.0 g, 105 mmol) en éter dietílico (585 ml) y se enfrió a -78 °C en una atmósfera N_2. *n*-BuLi (54.5 ml, 2.5 M en hexanos, 136 mmol) se añadió por goteo durante 30 minutos, y la mezcla se agitó adicionalmente a -78 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de *N*-metil-*N*-metoxitrifluoroacetamida (21.4 g, 136 mmol) en éter dietílico (90 ml) en forma de gota durante 30 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante otras 2 horas antes de inactivarse con HCl acuoso 1M (280 ml). La mezcla bruta se calentó lentamente a temperatura ambiente y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (300 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 5 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil-3,6-d$_2$)-2,2,2-trifluoro-etan-1-ona (24.0 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.45 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -72.80 (s).

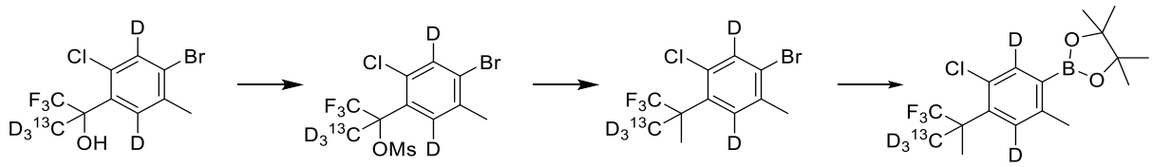
Etapa 3: 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil-3,6-*d*$_2$)-1,1,1-trifluoro-propan-3-*^{13}C*-3,3,3-*d*$_3$-2-ol



Una mezcla de virutas de magnesio (3.96 g, 163 mmol) y yodo sólido (5 cristales) en éter dietílico (260 ml) se agitó en un matraz de fondo redondo de 1 cuello de 500 ml provisto de un condensador

a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de yodometano-^{13}C-d_3 (19.80 g, 135.7 mmol) en éter dietílico (40 ml) a través de la parte superior del condensador a una velocidad que mantuvo un reflujo estable. La mezcla de reacción gris resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de N_2. Por separado, se añadió una solución de 1-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil-3,6-d_2)-2,2,2-trifluoroetan-1-ona (30.50 g, 100.5 mmol) en éter dietílico (300 ml) a un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1 l con un termómetro, un embudo de adición y una barra agitadora magnética, y se enfrió a -10 °C en una atmósfera de N_2. La solución de Grignard anterior se transfirió al embudo de adición a través de la cánula y, a continuación, se añadió gota a gota durante 30 minutos a -10 °C. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas mientras se mantenía la temperatura entre -5 y 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (300 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se combinó, se lavó con NaCl saturada (300 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos para proporcionar 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil-3,6-d_2)-1,1,1-trifluoro-propan-3-^{13}C-3,3,3-d_3-2-ol. (31.0 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$); δ -79.63 (s).

Etapa 4: 2-(5-cloro-2-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-3-^{13}C-3,3,3-d_3)fenil-3,6-d_2)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-101)

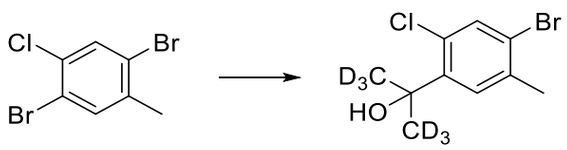


El 2-(5-cloro-2-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-3-^{13}C-3,3,3-d_3)fenil-3,6-d_2)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermediario B-101) se preparó a partir del 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil-3,6-d_2)-1,1,1-trifluoro-propan-3-^{13}C-3,3,3-d_3-2-ol, mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-3 (Etapa 3 a Etapa 5). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.49 (s, 3H), 1.74 (m, 3H), 1.33 (s, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -73.77 (s).

Intermediario B-102

2-(2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-(metil-d_3)propan-1,1,3,3,3-d_5-1-ol (Intermediario B-102)

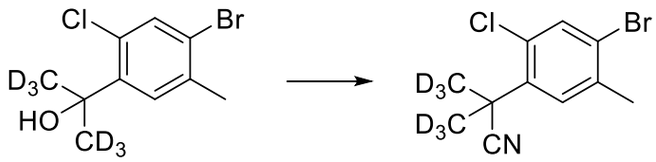
Etapa 1: 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)propan--1,1,1,3,3,3-d_6-2-ol



A una solución de 1,4-dibromo-2-cloro-5-metilbenceno (87.0 g, 306 mmol) en Et_2O (2.0 l) a -78 °C se añadió una solución de *n*-BuLi en hexanos (2.5 M, 122 ml, 305 mmol) por goteo durante 1 h. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió acetona-d_6 (70 ml, 952 mmol) por goteo durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 60 min. Luego se añadió lentamente NH_4Cl saturado (ac) (2,0 L) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente.

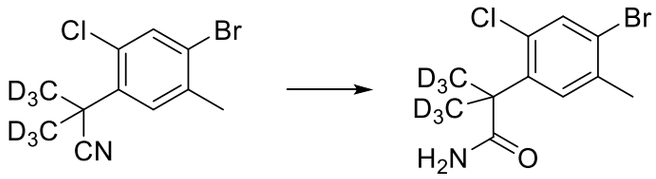
La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1,0 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc al 6-20 % en hexanos para proporcionar 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)propan-1,1,1,3,3,3-d_6-2-ol.

Etapa 2: 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)-2-(metil-d_3)propanonitrilo-3,3,3-d_3



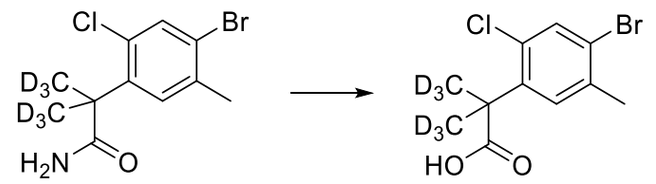
El 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)-2-(metil-d_3)propanonitrilo-3,3,3-d_3 se preparó a partir del 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)propan-1,1,1,3,3,3-d_6-2-ol, mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-46 (Etapa 2).

Etapa 3: 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)-2-(metil-d_3)propanamida



A 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)-2-(metil-d_3)propanonitrilo-3,3,3-d_3 (36.4 g, 131 mmol) y ácido acético (150 ml) se añadió H_2SO_4 (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 min hasta que todos los sólidos se disolvieron. Luego se añadió H_2O (88 ml) durante 1 min. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (1,3 l) y se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (500 ml x2) y se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* a 48 °C a ~94 g. Luego se concentró en alto vacío durante 30 minutos para dar 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)-2-(metil-d_3)propanamida-3,3,3-d_3 (36.9 g, 95 %).

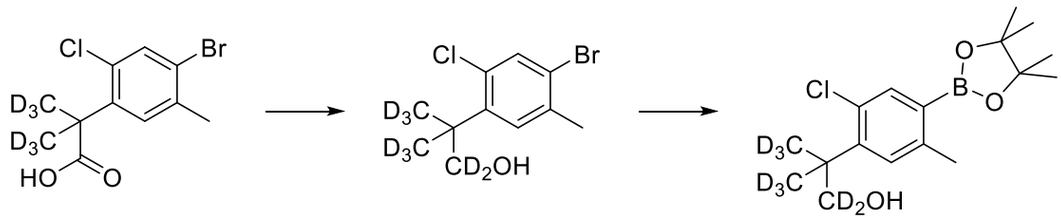
Etapa 4: ácido 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)-2-(metil-d_3)propanoico-3,3,3-d_3



A H_2SO_4 (210 ml)se añadió 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)-2-(metil-d_3)propanamida-3,3,3-d_3 (30.0 g, 80.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución resultante se enfrió en un baño de agua helada durante 20 minutos. Se añadió una solución de $NaNO_2$ (22.5 g, 326 mmol) en agua (135 ml) por goteo durante 20 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión espumosa se añadió a H_2O (1.8 l) y se extrajo con EtOAc (500 ml ×3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. Se diluyó con MTBE (600 ml) y se extrajo con NaOH 2 N (130 ml ×2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con MTBE (500 ml). La capa acuosa se ajustó a pH ~1 con HCl 3N (~220 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (500 ml X 3). Los

extractos se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para dar ácido 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)-2-(metil-d_3)propanoico-3,3,3-d_3 (23.8 g, 98 % mmol).

Etapa 5: 2-(2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-(metill-d_3)propan-1,1,3,3,3-d_5-1-ol (Intermediario B-102)

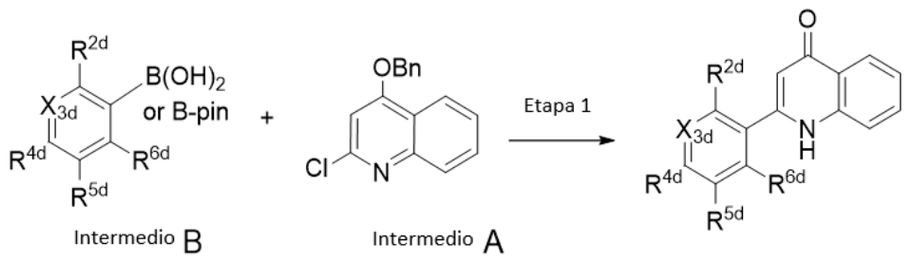


Se preparó 2-(2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-(metil-d_3)propan-1,1,3,3,3-d_5-1-ol (Intermediario B-102) a partir de ácido 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)-2-(metil-d_3)propanoico-3,3,3-d_3 mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Intermediario B-47, (Etapa 1 y Etapa 2). (BD_3.THF se usó en la Etapa 2 en lugar de BH_3.THF). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.33 (s, 12 H).

Ejemplo 3

Procedimiento general para el acoplamiento Suzuki de 2-cloroquinolin-4-ol con Intermediario B

Método - A



Un vial de microondas cargado con Intermediario A (1 eq), Intermediario B (1-2 eq, ácido borónico personalizado o comercial o éster borónico), XPhos Pd G3 (1-5 mol%), X-Phos (1-10 mol%), carbonato de potasio (2-3 eq), etanol y agua se desgasificó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1-2 minutos. El vial se selló y se sometió a radiación de microondas de 100 a 120 °C durante 30 minutos o se calentó térmicamente de 60 a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (C_{18}) para obtener los productos deseados.

Los siguientes compuestos (Tabla 2) se sintetizaron mediante el uso del método general A mediante el uso de ésteres borónicos o ácido borónico disponibles comercialmente.

Tabla 2.

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.); Encontrada $[M+H]^+$	NMR (desplazamientos en ppm)
1	2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	307.24 308.1	
2	2-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	279.33 280.2	

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.); Encontrada $[M+H]^+$	NMR (desplazamientos en ppm)
3	2-indan-5-il-1*H*-quinolin-4-ona	261.32 262.14	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.29 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.75 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 4H), 2.16 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H).
4	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	291.39 292.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.29 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).
5	2-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	277.36 278.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.31 - 8.23 (m, 1H), 7.83 - 7.69 (m, 4H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 8.2, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 1.39 (s, 9H).
6	2-(2,4-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	249.31 250.1	
7	2-(5-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	291.39 292.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.32 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).
8	2-(4-ciclopropil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	275.34 276.16	
9	2-(4-ciclopropil-2-fluoro-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	279.31 280.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.28 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 12.2, 1.7 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.03 (tt, *J* = 8.6, 4.9 Hz, 1H), 1.30 - 1.01 (m, 2H), 0.81 (dt, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 2H).
10	2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	307.24 308.18	
11	2-(4-cloro-2-metoxi-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	285.72 286.5	
12	2-(4-metilindan-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona	275.34 276.5	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.11 (s, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.3, 3.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.39 (ddt, *J* = 8.7, 5.6, 2.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 6.10 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.95 (td, *J* = 7.5, 3.1 Hz, 2H), 2.88 (dt, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 2H), 2.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 2.19-2.01 (m, 2H).
13	2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	319.28 320.23	
14	2-(4-*terc*-butil-2-metoxi-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	307.39 308.29	
15	2-[2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	319.28 320.29	
16	2-[3-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	303.28 304.1	
17	2-[2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	303.28 304.1	

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.); Encontrada $[M+H]^+$	NMR (desplazamientos en ppm)
18	2-[2-hidroxi-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	305.25 306.1	
19	2-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	319.28 320.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.13 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 - 7.66 (m, 3H), 7.64 - 7.34 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).
20	2-[3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	319.28 320.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.65 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.40 (s, 3H).
21	2-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	303.28 304.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.54 (s, 1H), 8.29 - 8.14 (m, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.98 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 2H), 7.61 - 7.40 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.53 (s, 3H).
22	2-(2-metoxi-3-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	265.31 266.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.83 (s, 1H), 8.19 - 8.04 (m, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.26 - 6.09 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
23	2-(4-metoxi-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	279.33 280.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.87 (s, 1H), 8.21 - 8.02 (m, 1H), 7.78 - 7.55 (m, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
24	2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	253.27 254.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.73 (s, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.41 (td, J = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.21 (s, 3H).
25	2-(3-metoxi-5-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	265.31 266.2	
26	2-(3-*terc*-butil-5-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	291.39 292.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.53 (s, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.36 (d, J = 2.1 Hz, 9H).
27	2-(3-etoxi-2-fluoro-5-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	297.32 298.2	
28	2-[2-etoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	333.3 334.3	
29	2-(4-cloro-3-etil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	283.75 284.1	
30	2-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	319.28 320.1	
31	2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	279.33 280.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.59 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.33 (s, 6H).

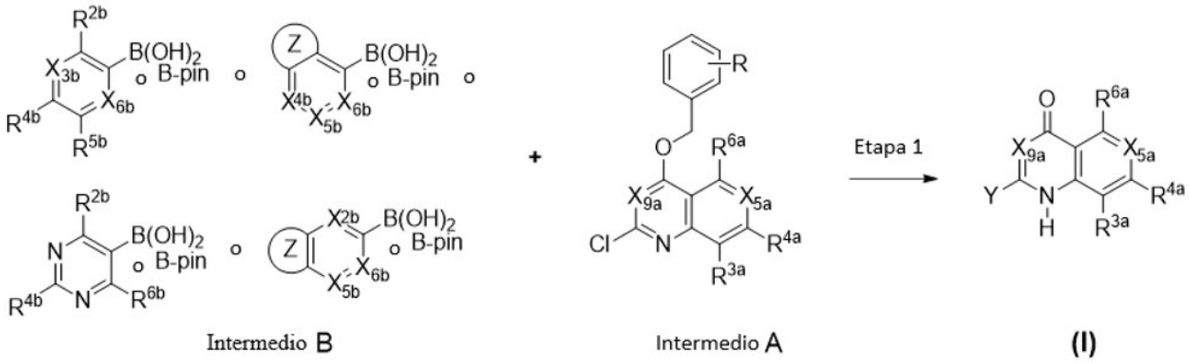
Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.); Encontrada $[M+H]^+$	NMR (desplazamientos en ppm)
32	2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	305.25 306.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.69 (s, 1H), 8.22 - 8.04 (m, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 2H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H).
33	2-(2-cloro-5-fluoro-4-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	287.72 288.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.83 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.33 (s, 3H).
34	2-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	305.25 306.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.08 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 3H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H).
35	2-(2-metoxi-6-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	265.31 266.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.77 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).
36	2-(5-acetil-2-metoxi-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	293.32 294.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.04 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).
37	2-(4-*terc*-butoxifenil)-1*H*-quinolin-4-ona	293.36 294.2	
38	2-(2,4-diisopropilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	305.41 306.3	
39	2-(2-*terc*-butilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	277.36 278.2	
40	2-(2,3-dimetoxi-5-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	295.33 296.1	
41	2-[2-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	319.28 320.1	
42	2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1*H*-quinolin-4-ona	301.24 302.1	
43	2-indan-4-il-1*H*-quinolin-4-ona	261.32 262.2	
44	2-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	287.72 288.2	
45	2-(1-metilindol-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona	274.32 275.2	
46	2-(2,3-difluorofenil)-1*H*-quinolin-4-ona	257.23 258.1	
47	2-(2,6-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	249.31 250.2	
48	2-(4-isopropoxi-3,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	307.39 308.2	
49	2-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	305.25 306.1	
50	2-(2-metoxi-4-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	265.31 266.2	
51	2-(3,4-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	249.31 250.2	
52	2-(2,5-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	249.31 250.2	
53	2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	265.31 266.2	

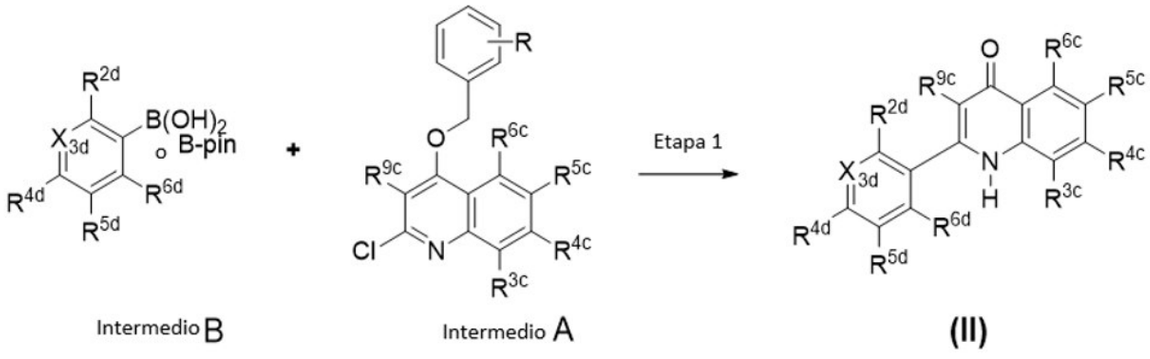
Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.); Encontrada $[M+H]^+$	NMR (desplazamientos en ppm)
54	2-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	319.28 320.1	
55	2-(4-*terc*-butil-2,6-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	305.41 306.59	
56	2-tetralin-6-il-1*H*-quinolin-4-ona	275.34 276.2	
57	2-[5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	290.24 291.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 2H), 8.02 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H).
58	2-[5-metil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	304.27 305.27	
59	2-[6-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	304.27 305.32	
60	2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	320.27 321.2	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.04 (s, 3H).
61	2-[2-etoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	334.29 335.4	
62	2-[2-isopropoxi-5-(trifluorometil)-3-piridil]-1*H*-quinolin-4-ona	348.32 349.4	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.86 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.44 - 6.15 (m, 1H), 5.43 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).
63	2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	307.24 308.1	
64	2-(2,3-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	249.31 250.2	
65	2-(o-tolil)-1*H*-quinolin-4-ona	235.28 236.1	
66	2-(2-metoxifenil)-1*H*-quinolin-4-ona	251.28 252.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.78 (s, 1H), 8.28 - 8.16 (m, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.64 - 7.48 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).
67	2-(5-metoxi-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	265.31 266.2	
68	2-(4-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	287.72 288.1	
69	2-[2,3-difluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	325.23 326.1	
70	2-(6-clorindan-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona	295.76 296.1	
71	2-(2,5-dimetoxi-4-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	295.33 296.2	
72	2-(2-metoxi-4,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	279.33 280.2	
73	2-(2-fluoro-4,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	267.3 268.2	
74	2-(3-cloro-2,4-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	283.75 284.2	
75	2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	269.73 270.1	
76	2-(3-*terc*-butoxifenil)-1*H*-quinolin-4-ona	293.36 294.2	

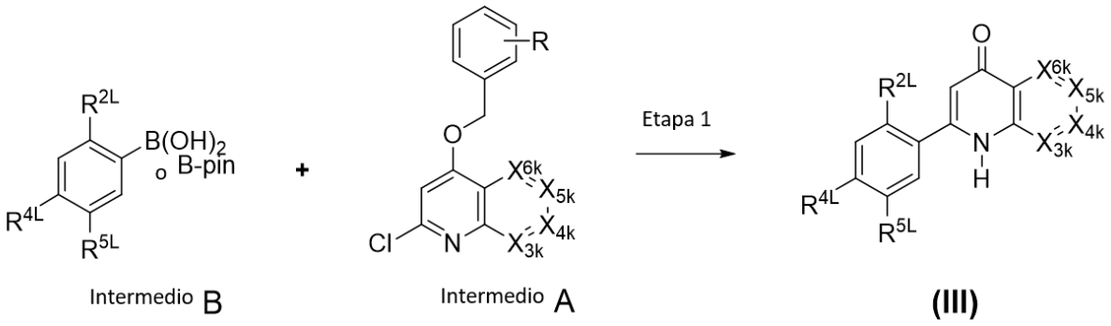
Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.); Encontrada $[M+H]^+$	NMR (desplazamientos en ppm)
77	2-[2-propoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	347.33 348.2	
78	2-[2-isopropoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	347.33 348.2	
79	2-(2-metoxi-4,6-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	279.33 280.2	
80	2-(4-*terc*-butil-2-etil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	305.41 306	
81	2-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	283.75 283	
82	2-(3,5-dimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	249.31 250.2	
83	2-(2-hidroxifenil)-1*H*-quinolin-4-ona	237.25 238.1	
84	2-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	305.25 306.1	
85	2-[5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	353.72 354.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.83 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).
86	2-(2-isopropoxi-4,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	307.39 308.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.47 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.47 (ddd, *J* = 8.1, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.60 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

Ejemplo 4

Método B: Procedimiento general de una etapa para el acoplamiento Suzuki en el intermediario A protegido con Bencil

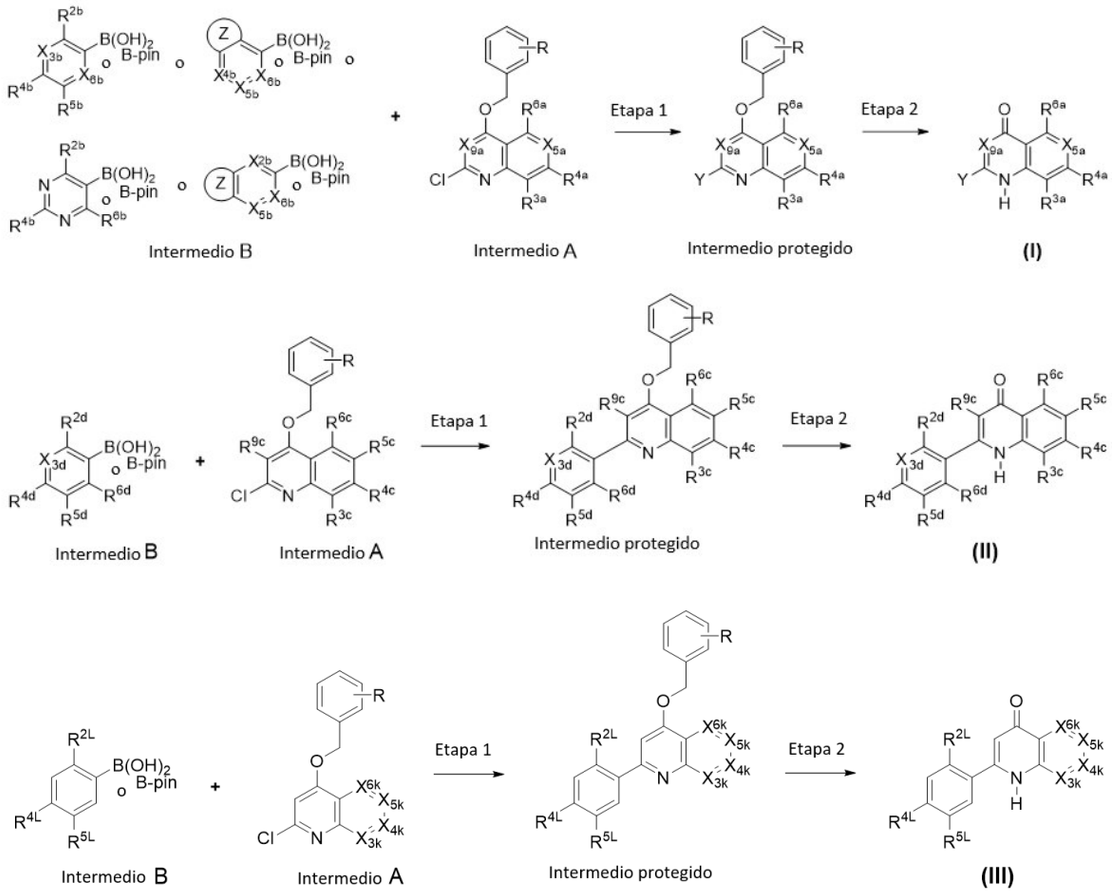






Una mezcla de Intermediario A (1 eq), Intermediario B (1 - 2 eq, ácido borónico personalizado o comercial o éster borónico), fuente de Paladio (por ejemplo, XPhos Pd G3, SPhos Pd G3, $PdCl_2$(dppf), con o sin ligando adicional (1 -10 % mol, por ejemplo, X-Phos), base (2-3 eq, por ejemplo, carbonato de potasio o fosfato) en solvente orgánico (por ejemplo, dioxano, DMSO, tolueno) y el agua se desgasifica con burbujeo de nitrógeno, se selló y calentó a 60-120 °C durante toda la noche o sometido a radiación de microondas a 100-120 °C durante 30-60 minutos. La mezcla de reacción se filtra, concentra y purifica por cromatografía en columna de gel de sílice o cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar el producto deseado de fórmula (I), (II) o (III).

Método C: Procedimiento general para el acoplamiento Suzuki de intermediario protegido con bencilo A con intermediario B



Etapa 1: Una mezcla del Intermediario A (1 eq), Intermediario B (1 - 2 eq, ácido borónico personalizado o comercial o éster borónico), fuente 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 nitrógeno y agitado en atmósfera de nitrógeno a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 120 °C. La mezcla de reacción se filtra y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC (C_{18}) de fase inversa para obtener un Intermediario protegido de fórmula (I), (II) o (III).

Etapa 2: Una mezcla del Intermediario 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 por cromatografía en columna de gel de sílice o cromatografía en columna de fase inversa (C_{18}) para proporcionar el producto de fórmula (I), (II) o (III).

Alternativamente, una solución del intermediario 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 60-70 °C. La mezcla se neutraliza y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice o cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar el producto deseado de la fórmula (I), (II) o (III).

Los siguientes compuestos (Tabla 3) se sintetizaron mediante el uso del Método general B o C mediante el uso de ésteres borónicos o de ácido borónico personalizados o disponibles comercialmente.

Tabla 3.

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.)	NMR (desplazamientos en ppm)
87	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	309.38 310.22	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.90 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 9.1, 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 5.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).
88	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	309.38 310.02	
89	2-(4-*terc*-butil-2-metoxi-fenil)-6-fluoro- 1*H*-quinolin-4-ona	325.38 326.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.93 (s, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 19.6, 9.2, 3.8 Hz, 2H), 7.58 (ddd, *J* = 9.1, 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).
90	6-fluoro-2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil] - 1*H*-quinolin-4-ona	361.33 362.37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.96 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 9.1, 8.2, 2.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.23 - 1.11 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) -68.16, -117.62 - -117.96 (m).
91	2-(4-etil-3,5-dimetil-fenil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	295.35 296.2	
92	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	292.37 293.2	
93	2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil] -1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	344.33 345.43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.04 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.43 - 1.36 (m, 2H), 1.18 (s, 2H).
94	2-[4-(3,3-difluorociclobutilo)-2-metil-fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	343.34 344.25	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.92 (dd, *J* = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 9.0, 7.6, 2.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.34 - 3.06 (m, 1H), 2.95 (tdd, *J* = 14.4, 8.9, 5.2 Hz, 2H), 2.55 (td, *J* = 23.1, 12.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).
95	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	292.37 293.2	
96	2-(4-*terc*-butil-2-etil-fenil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	323.4 324.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.95 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 9.2, 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.64 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).
97	2-(4-*terc*-butil-2-etil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	306.4 307.3	
98	2-(4-*terc*-butil-2-metoxi-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	308.37 309.4	
99	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	322.4 323.3	
100	2-[4-(1,1-dimetilpropil)-2-metil-fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	306.4 307.2	
101	2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil] -1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	344.33 345.2	

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.)	NMR (desplazamientos en ppm)
102	2-(6-*terc*-butil-2-metil-3-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	293.36 294.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.22 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).
103	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-óxido-1*H*-1,5-naftiridin-5-io-4-ona	308.37 309.2	
104	2-(4-cloro-2-metoxi-6-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	299.75 300.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.82 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).
105	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	316.4 317.64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.17 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.86 - 7.73 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 1.5 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).
106	metil 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-6-carboxilato	349.42 350.38	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).
107	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-óxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona	308.37 309.2	
108	2-(6-*terc*-butil-2-metil-3-piridil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	310.37 311.4	
109	2-(4-*terc*-butil-2-metoxi-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	332.4 333.5	
110	2-(4-*terc*-butil-2-cloro-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	312.79 313.2	
111	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-1,8-naftiridin-4-ona	292.37 293.2	
112	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-4-oxo-1*H*-quinolina-3-carboxilato de etilo	381.44 382.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.94 (dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 9.1, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.02-3.87 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
113	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	305.41 306.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.82 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).
114	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	306.4 307.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9.47 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).
115	2-(2-metil-4-trimetilsilil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	307.46 308.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.79 (s, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 7.62 - 7.41 (m, 4H), 6.41 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 0.30 (s, 9H).
116	2-(2-metil-4-trimetilsilil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	308.45 309.2	
117	2-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	304.17 305.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 2.31 (s, 3H).
118	2-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	305.16 306.07	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.09 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 21.4 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.)	NMR (desplazamientos en ppm)
119	6-fluoro-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	363.35 364.2	
120	7-fluoro-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	363.35 364.2	
121	6-fluoro-2-[2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	321.39 322.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.90 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.16 - 2.01 (m, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.45 (s, 3H).
122	7-fluoro-2-[2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	321.39 322.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.80 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.45 (s, 3H).
123	4-oxo-2-(2,4,5-trimetilfenil)-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	288.34 289.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.09 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.27 - 2.24 (m, 9H).
124	2-(2,4,5-trimetilfenil)-1*H*-quinolin-4-ona	263.33 264.5	
125	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	309.38 310.3	
126	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-metil-1*H*-quinolin-4-ona	305.41 306.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.75 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)
127	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	305.41 306.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.58 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)
128	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	323.4 324.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.75 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 9.1, 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)
129	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	330.42 331.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.20 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).
130	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-(trifluorometil)-1*H*-quinolin-4-ona	359.38 360.5	
131	2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	370.37 371.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.18 (s, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 3H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 6.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).
132	2-(6-*terc*-butil-2-metil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	317.38 318.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.23 (s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 4H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).
133	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	323.4 324.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.63 (s, 1H), 8.17 (dd, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.)	NMR (desplazamientos en ppm)
134	2-(4-*terc*-butilfenil)-3-metil-1*H*-quinolin-4-ona	291.39 292.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.57 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 4H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.29 (ddd, *J* = 8.1, 5.0, 3.1 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)
135	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	321.41 322.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.12 (s, 1H), 7.76 (td, *J* = 8.3, 7.7, 4.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).
136	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	323.4 324.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.06 (s, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 11.9, 7.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).
137	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	321.41 322.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.75 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)
138	1-[3-metil-4-(4-oxo-1*H*-quinolin-2-il)fenil]ciclopropanocarbonitrilo	300.35 301.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.62 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.61 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H).
139	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	339.4 340.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.64 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 10.3, 9.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 4H), 5.86 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).
140	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	353.43 354.7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.62 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 10.2, 9.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).
141	6-fluoro-5-metoxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	393.37 394.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.70 (s, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).
142	6-fluoro-2-[2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	307.36 308.2	
143	2-[2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	314.38 315.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.00 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.93 - 0.85 (m, 2H), 0.83 - 0.74 (m, 2H).
144	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-cloro-1*H*-quinolin-4-ona	339.86 340.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.78 (dd, *J* = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).
145	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	339.4 340.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 3H), 6.81 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 11.9, 2.4 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).
146	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	353.43 354.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.96 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09 (dd, *J* = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.)	NMR (desplazamientos en ppm)
147	7-fluoro-5-metoxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	393.37 394.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.53 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 6.72 - 6.60 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).
148	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-fluoro-7-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	339.4 340.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.80 (s, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 13.5, 2.4 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).
149	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-fluoro-7-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	353.43 354.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.31 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 13.4, 2.3 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).
150	2-[2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	361.33 362.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.04 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.81 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H).
151	2-[2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]fenil]-6-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	391.36 392.3	
152	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	309.38 310.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.80 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 10.7, 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 5.99 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).
153	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-8-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	323.4 324.3	
154	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6,7-difluoro-1*H*-quinolin-4-ona	327.37 328.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.96 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 11.0, 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)
155	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carbonitrilo	334.39 335.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.15 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)
156	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6,7-difluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	357.39 358.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.06 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).
157	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5,6-difluoro-7-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	357.39 358.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.24 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).
158	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-5,6-difluoro-7-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	371.42 372.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.74 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).
159	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-7-carbonitrilo	316.4 317.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.13 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).
160	6-fluoro-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona	321.39 322.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H).
161	2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-quinolina-7-carbonitrilo	384.39 385.5	

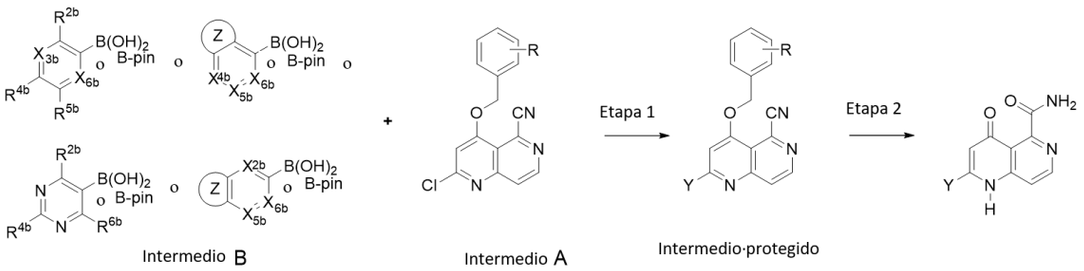
Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.)	NMR (desplazamientos en ppm)
162	2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	360.37 361.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.43 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.73 (s, 6H).
163	2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	377.38 378.3	
164	2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	390.4 391.3	
165	2-(4-*terc*-butil-2-hidroxi-fenil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	311.35 312.4	
166	3-metil-4-(4-oxo-1*H*-quinolin-2-il)benzoato de etilo	307.34 308.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.87 (s, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.36 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)
167	2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	346.35 347.2	
168	4-oxo-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	347.41 348.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.94 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H).
169	6-fluoro-2-(4-isopropil-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	309.38 310.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.97 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 21.0 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.22 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).
170	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo	317.38 318.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.34 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).
171	6-fluoro-2-(2-fluoro-4-isopropil-5-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	313.34 314.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.97 (s, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.60 (td, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)
172	6-fluoro-2-(5-fluoro-4-isopropil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona	313.34 314.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.93 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.21 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)
173	6-metoxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	376.37 377.3	
174	2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	410.82 411.2	
175	2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	397.79 398	
176	2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	380.79 381.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.55 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.82 (s, 6H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.)	NMR (desplazamientos en ppm)
177	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-fluoro-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	339.4 340.3	
178	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-fluoro-6-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	353.43 354.3	
179	6-fluoro-2-(1,1,7-trimetiltetralin-6-il)-1*H*-quinolin-4-ona	335.41 336.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.13 - 8.05 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.83 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).
180	2-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)-2-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	307.39 308.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.77 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.3, 6.7, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 5.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)
181	2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	364.34 365.2	
182	6-fluoro-2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	381.34 382.2	
183	2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona	394.36 395.2	
184	Ácido 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxílico	336.38 337.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.14 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).
185	2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo	389.35 390.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.42 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H).
186	2-(6-*terc*-butil-2-fluoro-3-piridil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	314.33 315.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.92 (dd, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 2H), 7.67 (td, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 1.37 (s, 9H).
187	2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo	385.38 386.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.38 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).
188	2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo	405.8 406.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.42 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.80 (s, 6H).
189	3-bromo-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	414.3 416.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.50 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).
190	2-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	355.71 356.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).
191	6-fluoro-5-metoxi-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona	351.41 352.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.68 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 9.3, 4.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.05 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.29 (s, 6H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.)	NMR (desplazamientos en ppm)
192	2-(6-*terc*-butil-4-metil-3-piridil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	310.37 311.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.94 - 8.86 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 8.03 - 7.91 (m, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 1H), 6.96 - 6.81 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).
193	2-(6-*terc*-butil-2,5-dimetil-3-piridil)-6-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona	354.42 355.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.35 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 11.0, 9.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.66 (s, 9H).
194	2-(1,6-dimetilindazol-5-il)-1*H*-quinolin-4-ona	289.33 290.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.27 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (ddd, *J* = 8.2, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
195	2-(6-*terc*-butil-2,5-dimetil-3-piridil)-6-óxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona	323.39 324.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9.38 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 7.97 (br. s, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.67 (s, 9H).
196	2-(6-*terc*-butil-2,5-dimetil-3-piridil)-1,6-dihidro-1,6-naftiridina-4,5-diona	323.39 324.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.47 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.69 (s, 9H).
197	2-(1,5-dimetilindol-6-il)-1*H*-quinolin-4-ona	288.34 289	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.32 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).
198	4-oxo-2-[8-(trifluorometil)-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo	366.3 367.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.65 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 2H), 6.90 (s, 1H).
199	2-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-1,6-dihidro-1,6-naftiridina-4,5-diona	354.71 355.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).
200	2-[2,5-dimetil-6-(trifluorometil)-3-piridil]-1,6-dihidro-1,6-naftiridina-4,5-diona	335.28 336.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).
201	Ácido 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxílico	370.83 371.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.17 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 11.3 Hz, 3H), 6.19 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).
202	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	326.82 327	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.70 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).
203	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona	356.85 357.4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).
204	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-3-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	383.87 384.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).
205	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-1,6-dihidropirido[2,3-d]piridazina-4,5-diona	343.81 344.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.35 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 2.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H).
206	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-3-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	340.85 341.3	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 5.8, 0.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.)	NMR (desplazamientos en ppm)
207	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	323.4 324.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.18 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).
208	5-metoxi-2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1*H*-quinolin-4-ona	373.37 374.5	
209	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-8-metil-1*H*-quinolin-4-ona	305.41 306.5	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 10.73 (s, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

Método D:



Etapa 1: Una mezcla del Intermediario A (1 eq), Intermediario B (1 - 2 eq, ácido borónico personalizado o comercial o éster borónico), fuente 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 por cromatografía en columna de gel de sílice o HPLC de fase inversa para obtener el intermediario protegido.

Etapa 2: Una solución del intermediario protegido en el solvente apropiado (por ejemplo, tolueno, dioxano) se trata con ácido (por ejemplo, TFA o HCl) y se agita a temperatura ambiente o temperatura elevada (por ejemplo, 70 °C) para transformar la funcionalidad de nitrilo a carboxamida y remover el grupo protector de éter bencílico. La mezcla de reacción se neutraliza y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice o cromatografía en columna de fase inversa (C_{18}) para proporcionar el producto I deseado.

Los siguientes compuestos (Tabla 4) se sintetizaron mediante el uso del Método general D mediante el uso de ácidos borónicos o ésteres borónicos personalizados o disponibles comercialmente.

Tabla 4.

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
210	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	349.43 350.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.92 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
211	2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	335.4 336.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.94 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).
212	2-(5-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	335.4 336.6	
213	4-oxo-2-(1,1,7-trimetiltetralin-6-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	361.44 362.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.81 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.33 (s, 6H).
214	2-[5-fluoro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	407.36 408.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.04 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H).
215	2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	389.37 390.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.01 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).
216	2-(4-*terc*-butil-2-metoxi-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	351.4 352.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.73 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).
217	2-[2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	387.36 388.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.23 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 2.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H).
218	2-(4-*terc*-butil-2-cloro-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	355.82 356.3	
219	2-(4-isopropil-2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	335.4 336.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.93 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.15 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).
220	2-[5-metoxi-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	419.4 420.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.01 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.66 (s, 6H). [1]
221	2-(6-*terc*-butil-2-metil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	336.39 337.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,24 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,35-7,48 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 1,36 (s, 9H). La señal Me se superpuso con un solvente.

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
222	4-oxo-2-(3,3,6-trimetilindan-5-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	347.41 348.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.46 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H).
223	4-oxo-2-(1,1,4-trimetilindan-5-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	347.41 348.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.95 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (s, 6H).
224	2-(5-etil-2,4-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	321.37 322.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6-d6) δ (ppm) 12.21 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 2.63 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).
225	2-(6-*terc*-butil-2,5-dimetil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	350.41 351.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 1.69 (s, 9H).
226	4-oxo-2-(2,2,6-trimetilindan-5-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	347.41 348.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.19 (s, 6H).
227	4-oxo-2-(2,2,7-trimetiltetralin-6-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	361.44 362.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.63 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H).
228	2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	339.36 340.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 13.0, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 1.40 (s, 9H).
229	2-(2-hidroxi-3-quinolil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	332.31 333.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9.19 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H).
230	4-oxo-2-(1,1,4,7-tetrametilindan-5-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	361.44 362.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6-d6) δ (ppm) 12.29 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H).
231	2-(4-cloro-2,5-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	327.76 328.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).
232	2-[4-isopropil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	389.37 390.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
233	4-oxo-2-(3,3,7-trimetiltetralin-6-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	361.44 362.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 2.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.01 (s, 6H).
234	2-(5-isopropil-2,4-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	335.4 336.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.91 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.23 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).
235	4-oxo-2-[8-(trifluorometil)-3-quinolil]-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	384.31 385.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.53 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.28 (s, 2H).
236	4-oxo-2-(1,1,4,4,7-pentametiltetralin-6-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	389.49 390.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.75 (s, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.32 (s, 6H).
237	2-[4-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	403.4 404.45	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).
238	2-[4-*terc*-butil-2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	403.4 404.3	
239	4-oxo-2-(1,1,4,4-tetrametiltetralin-6-il)-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	375.46 376.6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.01 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 1.74 (s, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.33 (s, 6H).
240	2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-6-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	353.39 354.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.10 (br. s., 1H), 8.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.40 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.25 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).
241	2-(4-*terc*-butil-5-isopropil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	377.48 378.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.94 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.58 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).
242	2-(4-*terc*-butil-5-ciclopropil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	375.46 376.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.10 - 1.01 (m, 2H), 0.83 - 0.78 (m, 2H).
243	2-(4-*terc*-butil-2-fluoro-3,6-dimetil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	367.42 368.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 15.43 (s, 1H), 9.00 (br. s, 1H), 8.65 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.16 (br. s., 1H), 2.44 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
244	2-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	381.05 382.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.47 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 2.39 (s, 3H)
245	2-[6-*terc*-butil-2-metil-5-(trifluorometil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	404.16 405.1	H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.06 (br. s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.32 (br. s., 1H), 6.30 - 6.27 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.46 (s, 9H) .^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -52.91 (s, 3F
246	2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	351.17 352.2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 15.40 (br. s, 1H), 8.99 (br. s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.13 (br. s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).
247	2-(4-(*terc*-butil)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxi-1,6-naftiridina-5-carboxamida	357.13 358.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.24 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.32 (br. s., 1H), 6.26 (s, 1H), 1.33 (s, 9H).
248	2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	403.15 404.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.97 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).
249	Ácido 2-[4-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-2-il)-2-cloro-5-metil-fenil]-2-metil-propanoico	339.09 400.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.56 (dd, *J*= 6.0, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (t, *J*= 5.7 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*= 1.9 Hz, 2H), 6.26 (d, *J*= 3.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).
250	2-(5-cloro-4-ciclobutil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	367.11 368.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.85 (quin, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 - 2.05 (m, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 1H).
251	2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopropil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	367.11 368.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.89 - 0.77 (m, 4H).
252	2-[5-cloro-4-(4,4-difluoro-1-metil-ciclohexil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	445.14 446.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.45 (s, 3H).
253	2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclopentil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	395.14 396.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.37 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.63 (m, 4H), 1.33 (s, 3H).
254	2-[5-cloro-2-metil-4-(1-metilciclobutil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	381.12 382.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.55 - 2.44 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
255	2-[5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	421.08 422.05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (br. s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (br. s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.32 (br. s, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 2H).
256	2-[5-fluoro-2-metil-4-(1-metilciclopentil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	379.17 380.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.90 - 1.69 (m, 4H), 1.32 (s, 3H).
257	2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	417.11 418.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.56 - 8.47 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.19 - 2.99 (m, 2H), 2.96 -2.81 (m, 2H),2.31 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).
258	2-(5-cloro-2-metil-4-fenil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	389.09 390.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 7H), 7.36 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).
259	2-(5-cloro-4-ciclopentil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	381.12 382.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.48 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 2H).
260	2-[5-cloro-2-metil-4-[2-(trifluorometil)oxetán-2-il]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	437.08 438.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 112.04 (br. s, 1H), 8.51 (br. s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.32 (br. s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (superpuesto con agua, m, 2H), 2.34 (s, 3H).
261	2-[4-(1-biciclo[1.1.1]pentanilo)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	379.11 380.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 9H).
262	2-[5-cloro-4-(2,2-difluoroespiro[3.3]heptan-6-il)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	443.12 444.0	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.77 (p, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.68 - 2.48 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 2H).
263	2-(5-cloro-2-metil-4-espiro[2.3]hexan-5-il-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	393.12 394.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.96 (p, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 0.63 -0.53 (m, 2H), 0.49 - 0.40 (m, 2H).
264	2-[4-(1-biciclo[3.1.0]hexanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	393.12 394.21	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 0.95 - 0.87 (m, 1H), 0.78 - 0.70 (m, 1H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
265	2-(5-cloro-2-metil-4-norbornan-2-il-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	407.14 408.35	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.09 (dd, *J* = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.93 (ddd, *J* = 12.0, 9.1, 2.3 Hz, 1H), 1.76 - 1.55 (m, 4H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 2H).
266	2-[3-cloro-2-fluoro-6-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	441.09 442.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.18 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.82 (s, 6H).
267	2-[4-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	421.16 422.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (br s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 - 1.97 (m, 6H), 1.72 - 1.64 (m, 7H).
268	2-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	405.11 406.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.16 (br s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.45 (br s, 1H), 6.80 (t, *J* = 56.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).
269	2-[5-cloro-2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	397.04 398.09	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.34 (s, 3H).
270	2-[5-cloro-2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopentil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	449.11 450.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.52 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 1.99 - 1.73 (m, 4H).
271	2-[4-(3-biciclo[3.1.0]hexanil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	393.12 394.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.93 (tt, *J* = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76 (dd, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 2H), 0.78 - 0.67 (m, 1H), 0.32 (app. q, *J* = 4.0 Hz, 1H).
272	2-(5-cloro-2-metil-4-trimetilsilil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	385.1 386.12	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br s, 1H), 8.50 (d, 1H, *J* = 5.7 Hz), 7.52 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz), 7.30 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.40 (s, 9H)
273	2-(5-cloro-2-metil-6-fenil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	390.09 391.5	
274	2-[6-(1-biciclo[2.2.2]octanil)-5-cloro-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	422.15 423.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 6H), 1.79 - 1.66 (m, 7H).

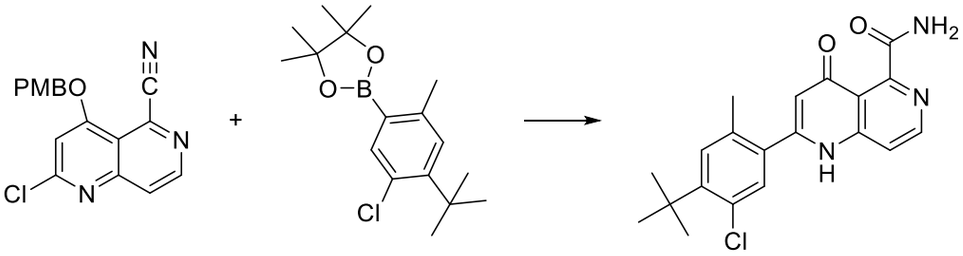
Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
275	2-(5-cloro-6-dispiro[2.0.2^4.1^3]heptan-7-il-2-metil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	406.12 407.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 1.04 - 0.95 (m, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 4H).
276	2-[6-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-5-cloro-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	380.1 381.4	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 6H).
277	2-[6-(1-biciclo[2.1.1]hexanil)-5-cloro-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	394.12 395.1	
278	2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	418.1 419.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 2.90 - 2.77 (m, 2H), 1.59 (s, 3H).
279	2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	432.12 433.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.10 (m, 3H), 1.57 (s, 3H).
280	2-(5-cloro-2-metil-6-espiro[3.3]heptan-2-il-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	408.14 409.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (br s, 1H), 8.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.82 (p, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 2.15 (app t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H).
281	2-[5-cloro-2-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	424.09 425.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.5 (s, 3H), 1.79 (s, 6H).
282	2-[5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclobutil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	382.12 383.2	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 3H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)
283	2-[5-cloro-2-metil-6-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	394.12 395.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 1H), 6.35 (br s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.27 (s, 3H).
284	2-(5-cloro-2-metil-6-norbornan-1-il-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	408.14 409.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (br s, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 4H), 1.50 - 1.41 (m, 2H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
285	2-[5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclopentil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	396.14 397.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 3H).
286	2-[5-cloro-2-metil-6-(1-metilciclopropil)-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	368.1 369.19	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H)
287	2-[5-cloro-6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	411.15 412.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.86 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.62 (s, 6H).
288	2-(4-*terc*-butil-3,5-difluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	371.14 372.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.15 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 1.52-1.43 (m, 9H).
289	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-3-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	387.11 388.1	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.20 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 1.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 9H).
290	2-(4-*terc*-butil-3-cloro-2-fluoro-6-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	387.11 388.75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.14 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).
291	2-(4-*terc*-butil-5-fluoro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	353.15 -	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.44 - 1.39 (m, 9H).
292	2-(4-*terc*-butil-2,3-difluoro-6-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	371.14 372.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).
293	metil 5-*terc*-butil-2-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-2-il)-4-cloro-benzoato	413.11 414.1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.49 (s, 1H), 8.98 (br. s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.16 (br. s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).
294	2-[4-*terc*-butil-5-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	385.12 386.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (br. s, 1H), 8.51 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (br. s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.41 (br. s, 1H), 4.52 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).
295	2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	419.15 420.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (br. s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.32 (br. s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.92 (br. s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
296	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-6-óxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona	342.11	
297	2-[5-cloro-6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	386.11 387	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.06 (br. s., 1H), 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 7.42 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 6.22 (s, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.43 (s, 6H).
298	2-[6-(1-biciclo[1.1.1]pentanilo)-5-cloro-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo	362.09 363.3	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.72 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 6H).
299	2-(5-cloro-2-metil-6-espiro[3.3]heptan-2-il-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo	390.12 391.3	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.91 (p, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 4H), 2.20 (app t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H).
300	2-(5-cloro-2-metil-3-piridilo)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	314.06 315.2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.09 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H).
301	2-(5-cloro-2-metil-6-norbornan-1-il-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo	390.12 391.3	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.34 - 2.30 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.55 - 1.46 (m, 2H).
302	2-(5-cloro-2-metil-6-norbornan-2-il-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	408.14 409.29	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.89 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 1.74 (dt, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 3H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.45 - 1.32 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 1H).

Ejemplo 5

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-nafitridin-5-carboxamida (303)



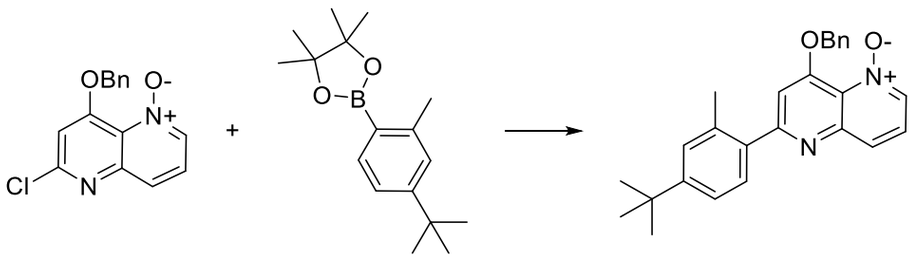
Un vial de reacción microondas cargado con 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (100 mg, 0.31 mmol), 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (130 mg, 0.32 mmol), SPhos Pd G3 (36 mg, 0.05 mmol) y fosfato de potasio (170 mg, 0.80 mmol) en dioxano (1.5 ml) y agua (150 µl) se enjuagó con nitrógeno durante 60 segundos,

se tapó y se calentó durante 1 hora a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El intermediario protegido con PMB se tomó en tolueno (2 ml) y TFA (2 ml) y se agitó a 60 °C durante 6 horas. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo al 0-100 % en DCM, seguido de una segunda purificación por cromatografía de fase inversa mediante el uso de acetonitrilo al 0-40 % en agua (5 mM HCl) para obtener 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (303, 32 mg, 28 %). ESI-MS *m/z* calc. 369.12, encontrada 370.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12,04 (s, 1H), 8,56 (d, *J*= 5,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,50 (d, *J*= 5,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Ejemplo 6

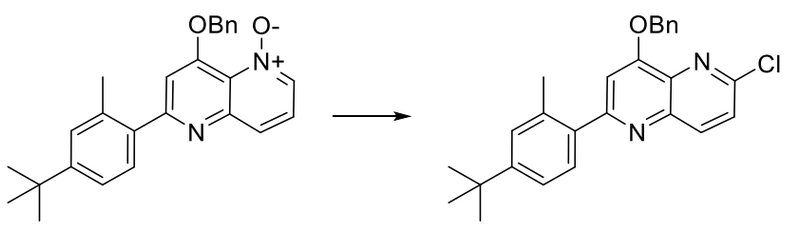
2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (304)

Etapa 1: 8-benciloxi-6-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1-óxido-1,5-naftiridin-1-io



Una mezcla de 8-benciloxi-6-cloro-1-óxido-1,5-naftiridin-1-io (400 mg, 1.39 mmol) (), 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (432 mg, 1.57 mmol), carbonato de potasio (450 mg, 3.26 mmol), X-Phos (33 mg, 0.07 mmol), XPhos Pd G2 (123 mg, 0.08 mmol) dioxano (5 ml) y agua (500 µl) en un vial de microondas que se purgó con nitrógeno durante 30 segundos, se tapó y se agitó a 60 °C durante 16 horas. El crudo se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de un gradiente de acetato de etilo y hexano para obtener 8-benciloxi-6-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1-óxido-1,5-naftiridin-1-io (309 mg, 54 %). ESI-MS *m/z* calc. 398.19, encontrada 399.3 $(M+1)^+$.

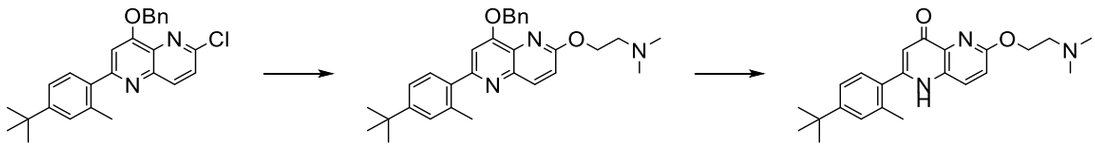
Etapa 2: 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-cloro-1,5-naftiridina



Se tomó 8-benciloxi-6-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1-óxido-1,5-naftiridin-6-io (224 mg, 0.56 mmol) en $POCl_3$ (500 µl, 5.36 mmol) y se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida (sin calor). El crudo se suspendió en DCM y se enfrió con un baño de hielo seco/acetona y se inactivó lentamente con hielo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó

con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C_{18}) con el uso de acetonitrilo de 30 a 99 % en agua (modificador de HCl) proporcionó 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-cloro-1,5-naftiridina (133.5 mg, 56 %). ESI-MS *m/z* calc. 416.16, encontrada 417.3 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (304)



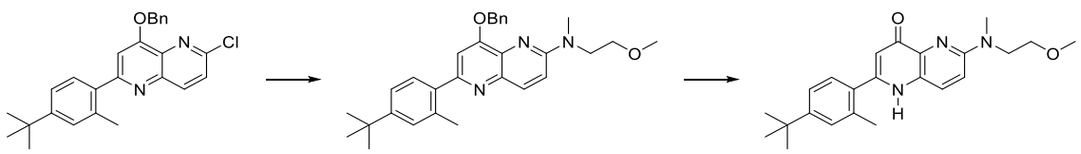
Se añadió hidruro de sodio (11.7 mg de 60 % p/p, 0.29 mmol) a una solución de 2-(dimetilamino)etanol (15 mg, 0.17 mmol) en DMF (0.5 ml) a 0 °C y se agitó durante 1 h. Se añadió lentamente 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-cloro-1,5-naftiridina (13 mg, 0.03 mmol) como una solución en DMF (0.5 ml) y la reacción resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de entre 30 y 99 % de acetonitrilo en agua (modificador de HCl) para obtener 2-[[8-benciloxi-6-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,5-naftiridina-2-il]oxi]-N,N-dimetil--etanoamina (5.7 mg, 38 %). ESI-MS *m/z* calc. 469.27, encontrada 470.0 $(M+1)^+$.

Se añadió paladio sobre carbono (5 mg de 10 % p/p, 0.005 mmol) a una solución de 2-[[8-benciloxi-6-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,5-naftiridina-2-il]oxi]-N,N-dimetil-etanomina (5.7 mg) en metanol (2 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 segundos y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 1 h. El crudo se filtró y se purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo al 10 a 50 % en agua (modificador de HCl) para obtener 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (304, 3.8 mg, 32 %). ESI-MS *m/z* calc. 379.23, encontrada 380.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 7

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-[2-metoxietil(metil)amino]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (305)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-[2-metoxietil(metil)amino]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (305)



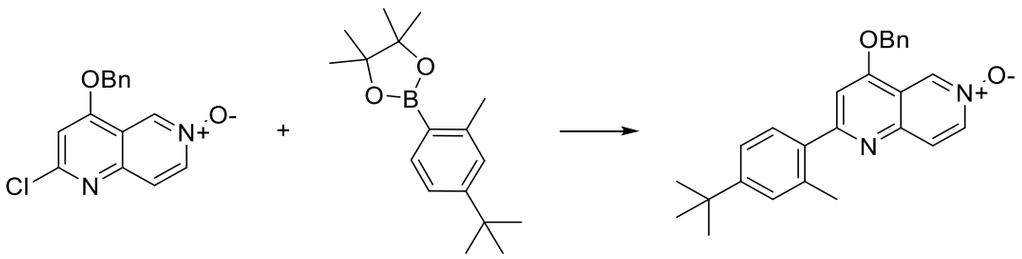
A una mezcla de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-cloro-1,5-naftiridina (15 mg, 0.04 mmol) () y 2-metoxi-N-metil-etanamina (6 mg, 0.07 mmol) en DMF (500 µl) se añadió carbonato de cesio (35 mg, 0.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La purificación por cromatografía en columna preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 20 a 70 % en agua (modificador de HCl) dio 8-benciloxi-6-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-N-(2-metoxietil)-N-metil-1,5-naftiridina-2-amina (9 mg, 43 %) ESI-MS *m/z* calc. 469.27, encontrada 470.0 $(M+1)^+$.

Se añadió paladio sobre carbono (5 mg de 10 % p/p, 0.005 mmol) a una solución de 8-benciloxi-6-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-N-(2-metoxietil)-N-metil-1,5-naftiridina-2-amina (4.5 mg) en metanol (2 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 segundos y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos bajo un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, concentró y purificó por HPLC de fase inversa mediante el uso de acetonitrilo al 15 a 60 % en agua (modificador de HCl) para obtener 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-[2-metoxietil(metil)amino]-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (305, 4.5 mg, 33 %). ESI-MS *m/z* calc. 379.23, encontrada 380.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 8

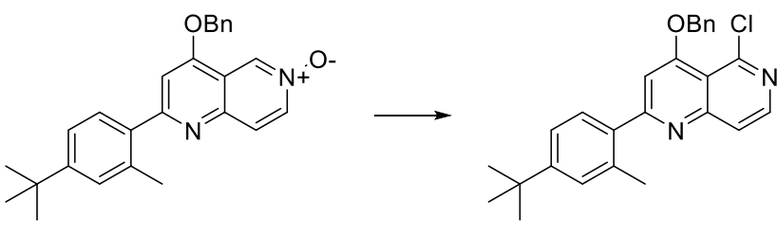
2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (306) y 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,6-naftiridina-4,5-diol (307)

Etapa 1: 24-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io



Un vial de microondas cargado con 4-benciloxi-2-cloro-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (750 mg, 2.62 mmol)), 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (715 mg, 2.6 mmol), fosfato de potasio (1.53 g, 7.2 mmol), SPhos Pd G3 (406 mg, 0.52 mmol), dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se desgasificó mediante el uso de nitrógeno durante 1 minuto. El vial de microondas se selló y se calentó a 70 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo y hexano dio 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (451 mg, 43 %). ESI-MS *m/z* calc. 398.19, encontrada 399.3 $(M+1)^+$.

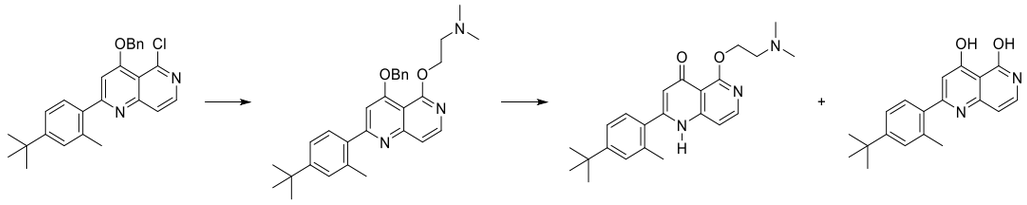
Etapa 2: 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina



Un vial cargado con 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (90 mg, 0.22 mmol) y $POCl_3$ (210 µl, 2.25 mmol) se calentó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se inactivó lentamente con solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 100 % en hexanos para obtener 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-

fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina (45 mg, 43 %). ESI-MS *m/z* calc. 416.16, encontrada 417.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.46 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 4H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (306) y 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,6-naftiridina-4,5-diol (307)

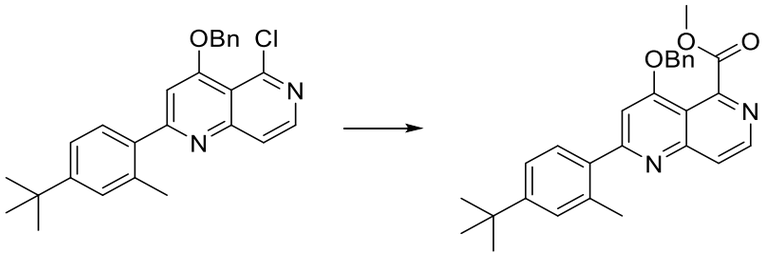


Se añadió hidruro de sodio (7 mg de 60 % p/p, 0.1750 mmol) a *N*,*N*-Dimetilaminoetanol (13.6 mg, 0.15 mmol) en DMF (500 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina (25 mg, 0.05 mmol) en DMF (500 µl) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 15 a 50 % en agua (modificador de HCl) para obtener 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (306, aproximadamente, 9.1 mg, 38 %). ESI-MS *m/z* calc. 379.23, encontrada 380.0 $(M+1)^+$. También se aisló 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,6-naftiridina-4,5-diol (307, 2.9 mg, 16 %). ESI-MS *m/z* calc. 308.15, encontrada 309.1 $(M+1)^+$.

Ejemplo 9

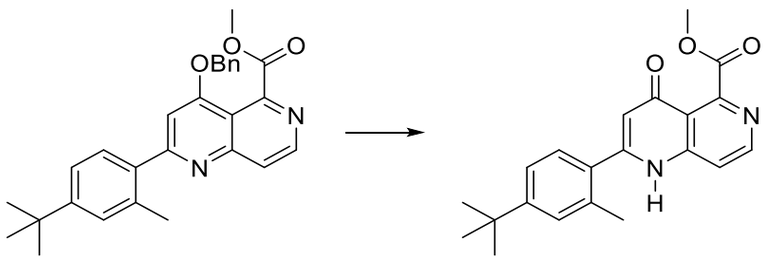
2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxilato de metilo (308)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,6-naftiridina-5-carboxilato de metilo



Una mezcla de metanol (2 ml) de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina (30 mg, 0.06 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (12 mg, 0.01 mmol) y DIPEA (70 µl, 0.40 mmol) se añadió directamente a un recipiente de reacción de alta presión de acero inoxidable y el sistema se evacuó bajo vacío y se presurizó con gas monóxido de carbono. Este proceso se repitió dos veces. El recipiente sellado se calentó a 90 ºC a 100 PSI de monóxido de carbono durante 4 h. La reacción se filtró a sobre una cama de celite y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 30 % en hexanos para obtener 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,6-naftiridina-5-carboxilato de metilo (25 mg, 88 %). ESI-MS *m/z* calc. 440.21, encontrada 441.5 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxilato de metilo (308)

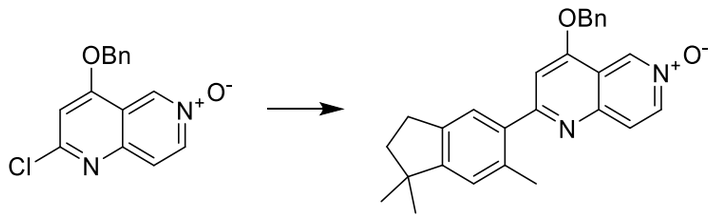


A una solución de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,6-naftiridina-5-carboxilato de metilo (15 mg, 0.03405 mmol) en metanol (600 µl) se añadió Pd/C (6 mg de 10 % p/p, 0.005 mmol) y la mezcla de reacción se evacuó al vacío y se rellenó de nitrógeno. La mezcla de reacción se volvió a evacuar al vacío y se colocó un globo lleno de hidrógeno sobre ella. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y se lavó con metanol. El solvente se evaporó, y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 100 % en hexanos para obtener metilo 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxilato (308, 6.7 mg, 56 %). ESI-MS *m/z* calc. 350.16, encontrada 351.54 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.21 (s, 1H), 8.56 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 10

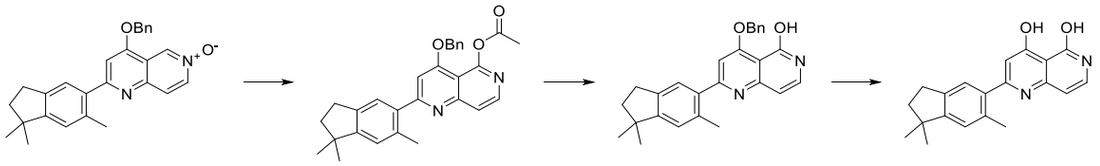
2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1,6-naftiridina-4,5-diol (309)

Etapa 1: 4-benciloxi-6-óxido-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1,6-naftiridin-6-io



En un vial de reacción de microondas, el 4-benciloxi-2-cloro-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (150 mg, 0.52 mmol) (), se disolvió en DMSO (2.6 ml) junto con 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1,3,2-dioxaborolano (170 mg, 0.59 mmol) y carbonato de potasio (765 µl de 2 M, 1.53 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno después se agregó Pd(dppf)Cl_2·DCM (41 mg, 0.05 mmol). La reacción se lavó una vez más con nitrógeno, se tapó, se sometió a radiación de microondas durante 1 h. a 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con agua seguido de una solución de cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta secarse. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de metanol de 0 a 15 % en gradiente DCM para obtener 4-benciloxi-6-óxido-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1,6-naftiridin-6-io (96 mg, 45 %). ESI-MS *m/z* calc. 410.19, encontrada 411.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H).

Etapa 2: 2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1,6-naftiridina-4,5-diol (309)

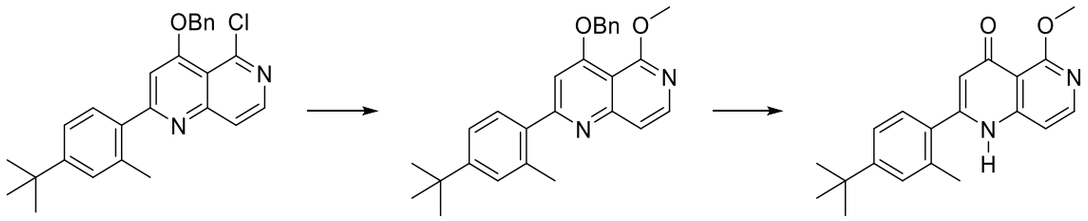


En un vial de reacción, se mezcló 4-benciloxi-6-óxido-2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1,6-naftiridin-6-io (96 mg, 0.23 mmol) con acetato de acetilo (936 µl, 9.92 mmol) y se calentó a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 100 °C y se añadió agua. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con soluciones de bicarbonato de sodio saturado/carbonato de sodio saturado (3x). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad. El material crudo se disolvió en etanol (2 ml) y se purgó con nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió Pd/C (62 mg de 10 % p/p, 0,058 mmol) y la reacción se purgó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno mediante el uso de un globo durante 2 horas y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó hasta la sequedad y el material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (C_{18}) mediante el uso de ACN al 10 al 99 % en agua (modificador de HCl) para obtener 2-(1,1,6-trimetilindan-5-il)-1,6-naftiridina-4,5-diol (309, 23.7 mg, 32 %). ESI-MS *m/z* calc. 320.15, encontrada 321.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.88 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.83 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 2.95 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.00 (t, *J*= 7.2 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H).

Ejemplo 11

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (310)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona



A una solución de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina (25 mg, 0.06 mmol) () en metanol (5 ml) se añadió carbonato de potasio (30 mg, 0.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. El crudo se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna preparativa en fase inversa (C_{18}) mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo al 20 a 70 % en agua (modificador de HCl) para obtener 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-metoxi-1,6-naftiridina (7.0 mg, 27 %). ESI-MS *m/z* calc. 412.21, encontrada 413.3 $(M+1)^+$.

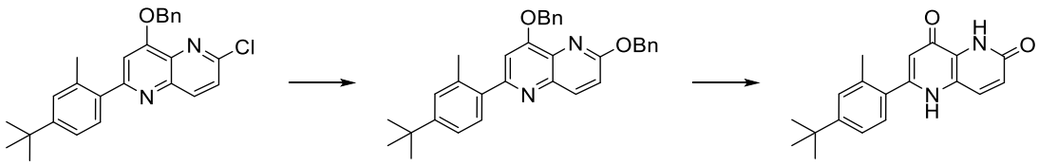
Se añadió Pd/C (3 mg de 10 % p/p, 0.003 mmol) a una solución de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-metoxi-1,6-naftiridina (7.0 mg) en metanol (2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 segundos y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno mediante el uso de un globo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo al 10 a

60 % en agua (modificador de HCl) para dar 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (310, 1.6 mg, 8 %). ESI-MS *m/z* calc. 322.17, encontrada 323.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 12

6-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,5-dihidro-1,5-naftiridina-2,8-diona (311)

Etapa 1: 6-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,5-dihidro-1,5-naftiridina-2,8-diona (311)

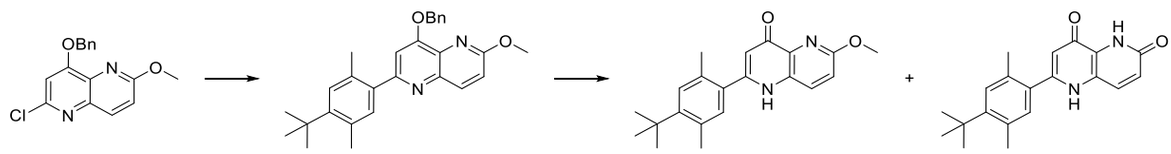


A una solución agitada de alcohol bencílico (14 mg, 0.13 mmol) en DMF (500 µl) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidruro de sodio (6 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió lentamente una solución de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-cloro-1,5-naftiridina (40 mg, 0.096 mmol) en DMF (500 µl) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y el producto deseado se estrelló, que se filtró y purificó mediante el uso de la cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo en hexano para dar 4,6-dibenciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,5-naftiridina (21.6 mg, 46 %). Se tomó en metanol (5 ml) y se añadió Pd/C (6 mg de 10 % p/p, 0.006). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 segundos y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno mediante el uso de un globo durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de un gradiente de 15 a 60 % de acetonitrilo en agua (modificador de HCl) para obtener 6-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,5-dihidro-1,5-naftiridina-2,8-diona (311, 1.5 mg, 5 %). ESI-MS *m/z* calc. 308.15, encontrada 309.2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 13

6-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-1,5-dihidro-1,5-naftiridina-2,8-diona (312) y
2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (313)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (313) y 6-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-1,5-dihidro-1,5-naftiridina-2,8-diona (312)



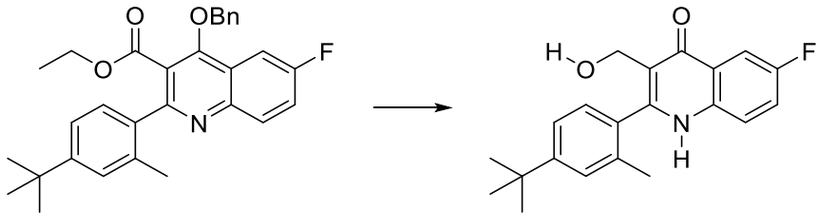
Una mezcla de 4-benciloxi-2-cloro-6-metoxi-1,5-naftiridina (60 mg, 0.2 mmol), 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (58 mg, 0.20 mmol), carbonato de potasio (107 mg, 0.77 mmol), X-Phos (6.5 mg, 0.01 mmol), XPhos Pd G2 (16 mg, 0.01 mmol) etanol (900 µl) y agua (100 µl) en un vial de microondas que se purgó con nitrógeno durante 30 segundos, se tapó y se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 30 a 70 % en agua que contenía HCl a 5 mM para dar 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (313, 46.6 mg, 70 %). ESI-MS *m/z* calc. 336.18, encontrada 337.3 $(M+1)^+$.

2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-metoxi-1*H*-1,5-naftiridin-4-ona (46.6 mg) en acetonitrilo (1 ml) se trató con HCl (200 µl de 37 % p/v, 2.03 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 30 a 40 % en agua (modificador de HCl) para obtener 6-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-1,5-dihidro-1,5-naftiridina-2,8-diona (312, 10.5 mg, 16 %). ESI-MS *m/z* calc. 322.17, encontrada 323.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.86 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Ejemplo 14

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-(hidroximetil)-1*H*-quinolin-4-ona (314)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-(hidroximetil)-1*H*-quinolin-4-ona (314)

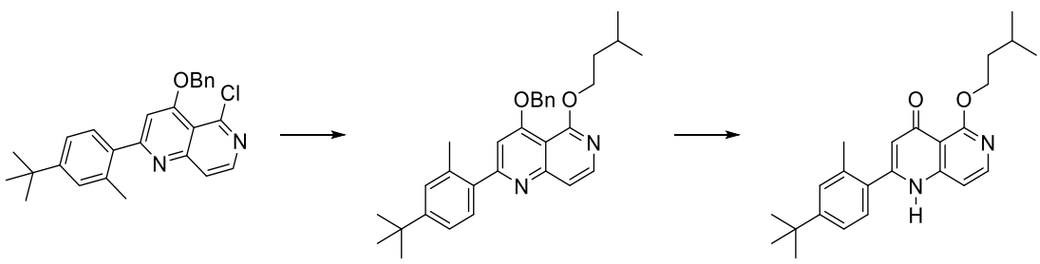


Un vial de reacción equipado con una barra agitadora que contiene una solución de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo (67 mg, 0.14 mmol) en THF (1.5 ml) se enfrió a -40 °C. Se añadió LAH (290 µl de 2.0 M, 0.58 mmol) en forma de gotas y la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de agua (30 µl) y luego NaOH 4M (30 µl) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró a sobre celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró *al vacío*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de instantánea de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 40 % en hexanos para permitir 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-(hidroximetil)-1*H*-quinolin-4-ona (314, 5 mg, 10 %). ESI-MS *m/z* calc. 339.16, encontrada 340.6 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.83 (s, 1H), 7.79 (dd, *J*= 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*= 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.57 (td, *J*= 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*= 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 4.42 (t, *J*= 5.3 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J*= 11.0, 5.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J*= 11.0, 5.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

Ejemplo 15

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-isopentiloxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (315)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-isopentiloxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (315)



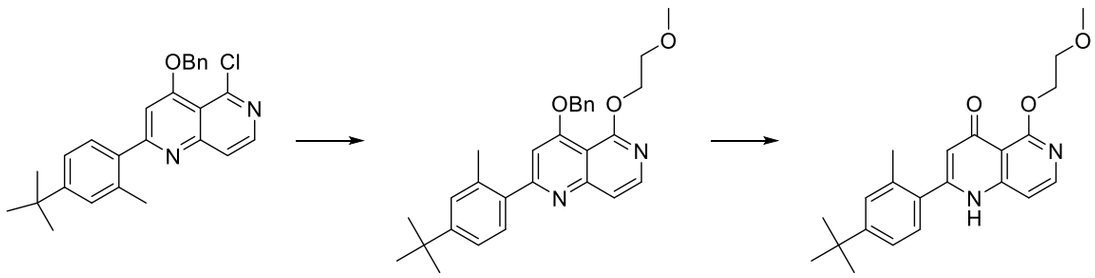
A una solución de 3-metilbutan-1-ol (6 µl, 0.05 mmol) en DMF (400 µl) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (2 mg de 60 % p/p, 0.05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El baño de hielo se retiró, y se agitó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se añadió 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina (20 mg, 0.05 mmol) como solución en DMF (250 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se volcó sobre agua con hielo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en hexanos para obtener 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-isopentiloxi-1,6-naftiridina (8 mg, 36 %). ESI-MS *m/z* calc. 468.28, encontrada 469.8 $(M+1)^+$.

Se tomó en metanol (500 µl) y se añadió Pd/C (3 mg, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se evacuó al vacío y se rellenó con nitrógeno. Este proceso se repitió dos veces y luego se colocó un globo lleno de hidrógeno en el matraz y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y se lavó con metanol. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 60 % en hexanos para obtener 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-isopentiloxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (315, 4 mg, 21 %). ESI-MS *m/z* calc. 378.23, encontrada 379.7 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.03 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.41 (dd, *J*= 7.2, 1.3 Hz, 1H), 4.20 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.90 (dq, *J*= 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.68 (q, *J*= 6.8 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.94 (d, *J*= 6.6 Hz, 6H).

Ejemplo 16

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-(2-metoxietoxi)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (316)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-(2-metoxietoxi)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (316)

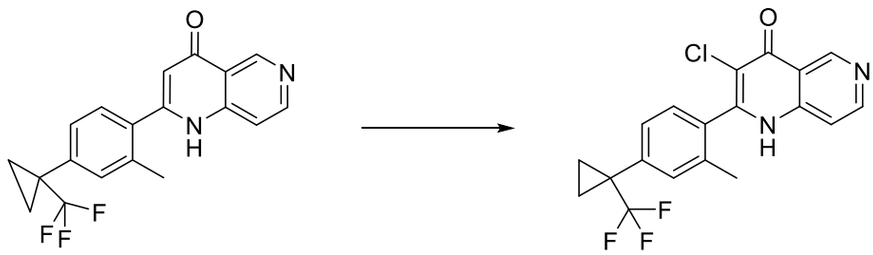


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-(2-metoxietoxi)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en (316) Ejemplo 15 mediante el uso de 2-metoxietanol en su lugar. ESI-MS *m/z* calc. 366.19, encontrada 367.93 $(M+1)^+$.

Ejemplo 17

3-cloro-2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (317)

Etapa 1: 3-cloro-2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (317)

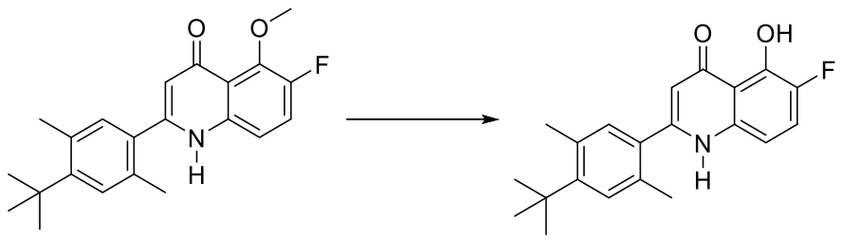


Se suspendió 2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (20 mg, 0.058 mmol) en DCM (1.5 ml) y se añadió NCS (10 mg, 0.075 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 semanas a TA. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DMF, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) mediante el uso de 1-99 % de ACN en agua (complementada con un modificador de HCl) para obtener 3-cloro-2-[2-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclopropil]fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (317, 2.0 mg, 9 %) ESI-MS *m/z* calc. 378.07, encontrada 379.2 $(M+1)^+$.

Ejemplo 18

2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona (318)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona (318)

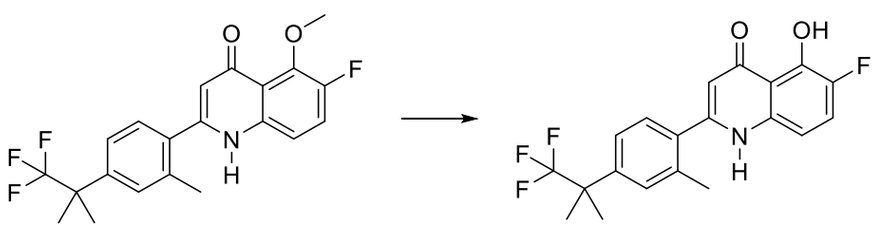


A una solución de 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona (25 mg, 0.07 mmol) en DCM (500 µl) enfriado a -70 °C se añadió tribromuro de boro (350 µl de 1 M, 0.35 mmol) lentamente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a esta temperatura y se inactivó con metanol y se agitó durante 15 minutos a -70 °C. El solvente se evaporó, y el material crudo se recogió en metanol y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa mediante el uso de ACN de 1 a 70 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para obtener 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-6-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona (318, 13 mg, 53 %). ESI-MS *m/z* calc. 339.16, encontrada 340.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 14.99 (d, *J*= 0.9 Hz, 1H), 12.34 (s, 1H), 7.58 (dd, *J*= 11.3, 9.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (dd, *J*= 9.2, 3.6 Hz, 1H), 6.08 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -145.95 (dd, *J*= 11.2, 3.6 Hz).

Ejemplo 19

6-fluoro-5-hidroxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (319)

Etapa 1: 6-fluoro-5-hidroxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona

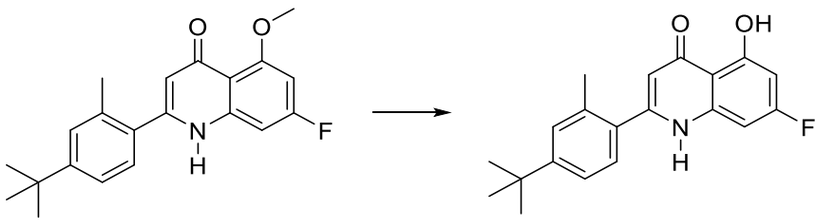


6-fluoro-5-hidroxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (319) se preparó a partir de 6-fluoro-5-metoxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 18. ESI-MS *m/z* calc. 379.12, encontrada 380.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 14.91 (s, 1H), 12.42 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J*= 9.2, 3.6 Hz, 1H), 6.11 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.60 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -74.65, -74.70, -145.79 (dd, *J*= 11.2, 3.5 Hz).

Ejemplo 20

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona (320)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona (320)

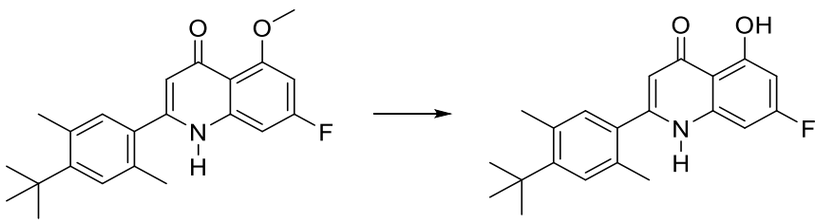


2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona (320) se preparó a partir de 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-7-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 18. ESI-MS *m/z* calc. 325.15, encontrada 326.66 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 15.12 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 6.70 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 21

2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona (321)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona (321)

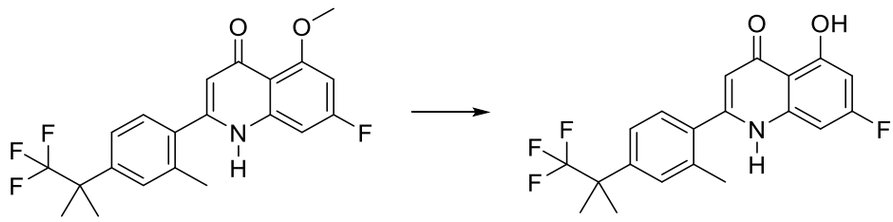


2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona (321) se preparó a partir de 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-7-fluoro-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 18. ESI-MS *m/z* calc. 339.16, encontrada 340.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 15.13 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.71 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

Ejemplo 22

7-fluoro-5-hidroxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (322)

Etapa 1: 7-fluoro-5-hidroxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (322)

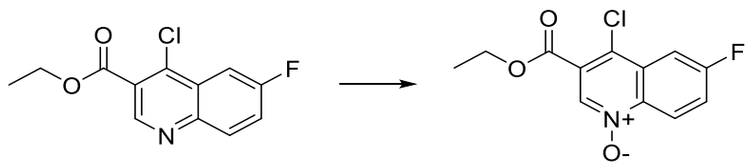


7-fluoro-5-hidroxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (322) se preparó a partir de 7-fluoro-5-metoxi-2-[2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-quinolin-4-ona mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 18. ESI-MS *m/z* calc. 379.12, encontrada 380.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 15.07 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 11.1, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.60 (s, 6H).

Ejemplo 23

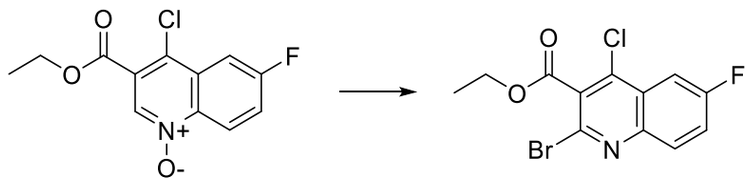
2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-(metoximetil)-1*H*-quinolin-4-ona (323)

Etapa 1: 4-cloro-6-fluoro-1-óxido-quinolin-1-io-3-carboxilato de etilo



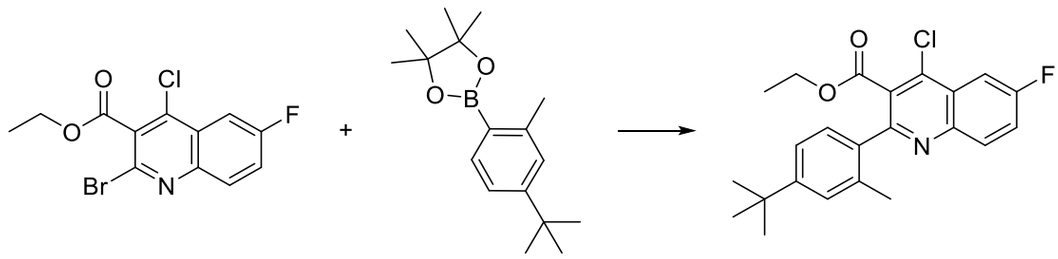
A un matraz cargado con 4-cloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo (2.5 g, 9.85 mmol) en DCM (40 ml), se añadió *m*-CPBA (3 g, 12.17 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, filtrado para eliminar ppt insoluble. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 4-cloro-6-fluoro-1-óxido-quinolin-1-io-3-carboxilato de etilo (2,6 g, 98 %). ESI-MS *m/z* calc. 269.02, encontrada 270.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-bromo-4-cloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo



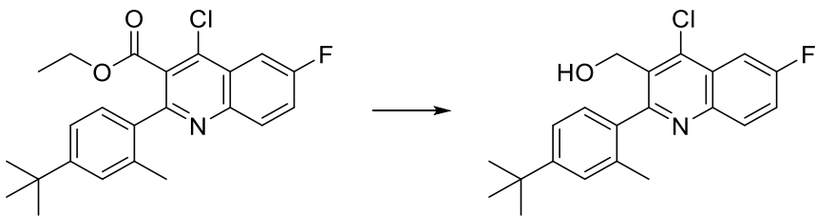
A un matraz cargado con 4-cloro-6-fluoro-1-óxido-quinolin-1-io-3-carboxilato de etilo (1.5 g, 5.56 mmol) en DCM (22 ml) se añadió tribromuro de fosforoilo (2.4 g, 8.37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se inactivó con carbonato de potasio. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos para obtener 2-bromo-4-cloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo (1.21 g, 65 %) ESI-MS *m/z* calc. 330.94, encontrada 334.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.22 (dd, *J*= 9.2, 5.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J*= 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 4.50 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 1.47 - 1.27 (m, 3H).

Etapa 3: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo



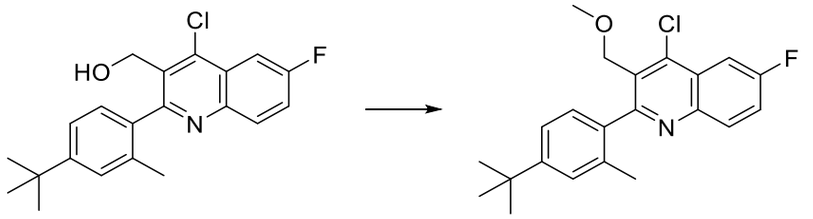
Un vial de microondas cargado con 2-bromo-4-cloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0.90 mmol), 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolona (155 mg, 0.56 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol), Cs_2CO_3 (350 mg, 1.07 mmol), dioxano (6 ml) y agua (600 µl) se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 2-3 minutos. El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos para obtener 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo (325 mg, 90 %) ESI-MS *m/z* calc. 399.14, encontrada 400.56 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.21 (dd, *J*= 9.2, 5.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J*= 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.36 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*= 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 4.08 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 0.80 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

Etapa 4: [2-(4-*tert*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-6-fluoro-3-quinolil]metanol



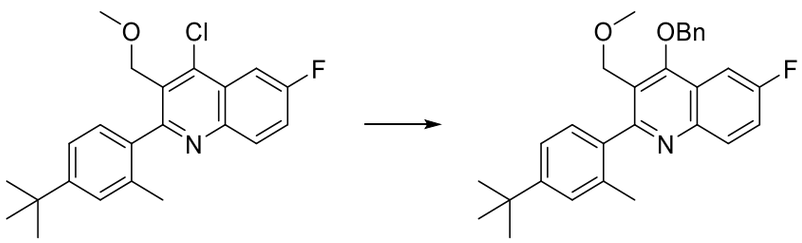
A 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-6-fluoro-quinolina-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0.25 mmol) en THF (2 ml) se añadió DIBAL (3 ml de 1 M, 3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se trabajó con el uso de Fieser work up diluido con 2 ml de éter y enfriado a 0 °C, añadió 0.04 ml de agua, seguido de la adición de 0.04 ml de NaOH al 15 %, 0.1 ml de agua, agitado a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió sulfato de magnesio, agitado durante 15 minutos, filtrado y concentrado. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 a 40 % de acetato de etilo en hexanos para obtener [2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-6-fluoro-3-quinolil]metanol (50 mg, 56 %) ESI-MS *m/z* calc. 357.13, encontrada 360.2 $(M+3)^+$.

Etapa 5: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)quinolina



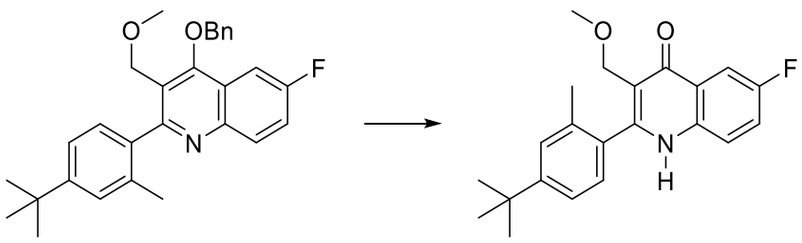
A una solución de [2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-6-fluoro-3-quinolil]metanol (50 mg, 0.14 mmol) en THF (1 ml) se añadió hidruro de sodio (12 mg de 60 % p/p, 0.30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió iodometano (26 µl, 0.42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 a 10 % de acetato de etilo en hexanos dio 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)quinolina (43 mg, 83 %). ESI-MS *m/z* calc. 371.14, encontrada 372.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.13 (dd, *J*= 9.2, 5.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J*= 9.8, 2.8 Hz, 1H), 7.84 (td, *J*= 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*= 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

Etapa 6: 4-benciloxi-2-(4-*tert*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-(metoximetil)quinolina



Un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora se cargó con alcohol bencílico (17 µl, 0.16 mmol) y DMF (2 ml) seguido de la adición de hidruro de sodio (8 mg, 0.33 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-6-fluoro-3-(metoximetil)quinolina (40 mg, 0.11 mmol) se añadió como una solución en DMF (2 ml). La reacción se agitó durante 3 horas, y se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 a 15 % de acetato de etilo en hexanos dio 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-(metoxmetil)quinolina (33 mg, 69 %). ESI-MS *m/z* calc. 443.23, encontrada 444.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.05 (dd, *J*= 9.2, 5.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.20 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

Etapa 7: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-(metoximetil)-1*H*-quinolin-4-ona (323)



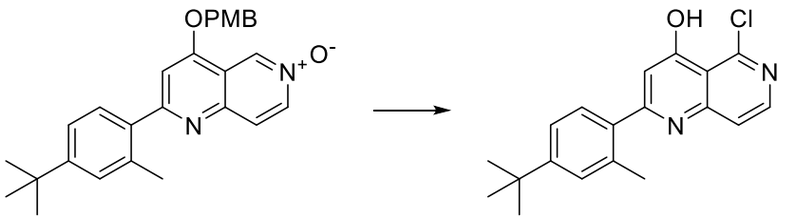
Un vial cargado con 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-(metoximetil)quinolina (30 mg, 0.07 mmol), Pd/C (10 mg, 0.09 mmol) y etanol (1 ml) se desgasificó al vacío y se rellenó con nitrógeno (dos veces). La mezcla de reacción se desgasificó nuevamente al vacío y se colocó un

globo lleno de hidrógeno sobre la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y se lavó con metanol. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de ACN de 1 a 99 % en agua (modificador de HCl) para obtener 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-fluoro-3-(metoximetil)-1*H*-quinolin-4-ona (323, 9 mg, 37 %). ESI-MS *m/z* calc. 353.18, encontrada 355.2 $(M+2)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.87 (s, 1H), 7.78 (dd, *J*= 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J*= 9.1, 4.8 Hz, 1H), 7.57 (td, *J*= 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*= 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 4.14 (d, *J*= 10.1 Hz, 1H), 3.89 (d, *J*= 10.1 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

Ejemplo 24

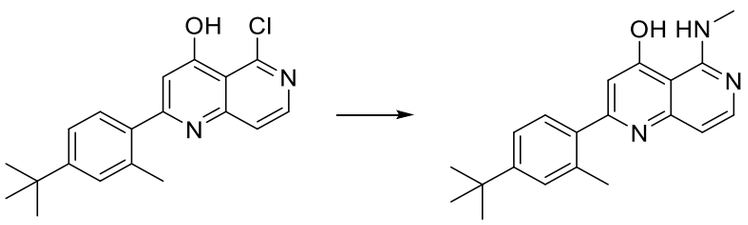
2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-(metilamino)-1,6-naftiridina-4-ol (sal de clorhidrato) (324)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina-4-ol



En un vial de 4-ml, se disolvió 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io (104 mg, 0.19 mmol) en $POCl_3$ (200 µl, 2.15 mmol) y se agitó durante 5 min. Luego se enfrió a 0 °C y se inactivó con metanol (500 µl). Esta mezcla se filtró y purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de un eluyente de gradiente de acetonitrilo de 1 a 99 % en agua (modificador de HCl) para dar 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina-4-ol (14.5 mg, 23 %). ESI-MS *m/z* calc. 326.12, encontrada 327.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 10.47 - 10.17 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)

Etapa 2: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-(metilamino)-1,6-naftiridin-4-ol (324)



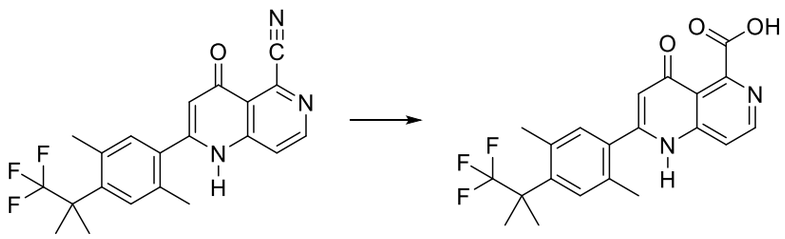
En un vial de 4-ml, se disolvió 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina-4-ol (12 mg, 0.035 mmol) en NMP (300 µl), al que se añadió una solución de THF de metilamina (100 µl de 2.0 M, 0.20 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 4.5 h, después de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con metanol (500 µl), se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de un eluyente de gradiente de 1 a 70 % de acetonitrilo en agua que contenía solución de HCl a 5 mM para dar 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-(metilamino)-1,6-naftiridin-4-ol (sal de clorhidrato) (324, 9.0 mg, 71 %). ESI-MS *m/z* calc. 321.18, encontrada 322.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.54 - 13.28 (m, 1H), 12.39 (s,

1H), 10.67 (q, *J*= 5.2 Hz, 1H), 7.76 (t, *J*= 6.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (d, *J*= 1.2 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.72 - 6.59 (m, 1H), 3.12 (d, *J*= 5.2 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

Ejemplo 25

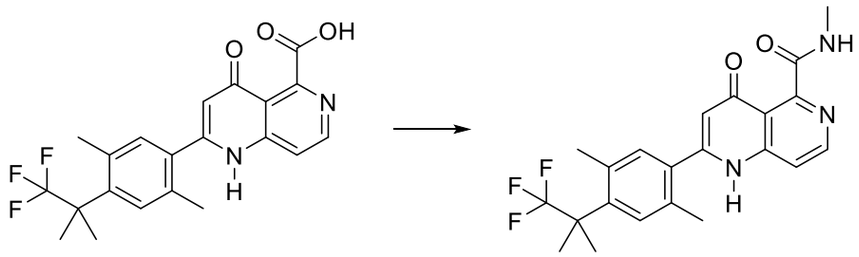
2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-N-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (325)

Etapa 1: Ácido 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxílico



A una suspensión de 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (330 mg, 0.85 mmol) en etanol (7 ml) se añadió KOH (670 µl de 10 % p/v, 1.19 mmol) y agua (480 µl de 30 % p/v, 4.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El material crudo se recogió en DCM lavado con agua, secado con sulfato de magnesio, filtrado y concentrado. El solvente se evaporó y el material crudo se disolvió en DMSO/metanol y se purificó por cromatografía en columna dirigida a la masa de fase inversa mediante el uso de ACN de 1 a 70 % en agua (modificador de HCl) para obtener ácido 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxiílico (50 mg, 15 %). ESI-MS *m/z* calc. 404.13 encontrada 405.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-N-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (325)



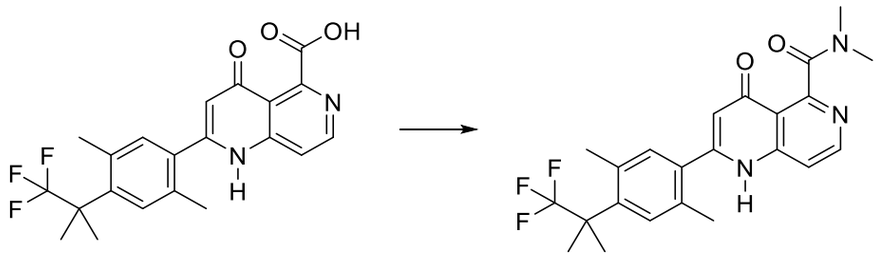
A una solución de ácido 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxílico (10 mg, 0.025 mmol) en DCM (200 µl) se añadió metanamina (sal de clorhidrato) (4 mg, 0.06 mmol), HATU (12 mg, 0.03 mmol) seguido de la adición de DIEA (12 µl, 0.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 100 % en hexanos para obtener 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-N-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (325) (6 mg, 55 %). ESI-MS *m/z* calc. 417.16, encontrada 418.6 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.01 (s, 1H), 8.50 (d, *J*= 5.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*= 4.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H),

6.07 (s, 1H), 2.76 (d, *J*= 4.7 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.72 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -73.86.

Ejemplo 26

2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-N,N-dimetil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (326)

Etapa 1: 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-N,N-dimetil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (326)

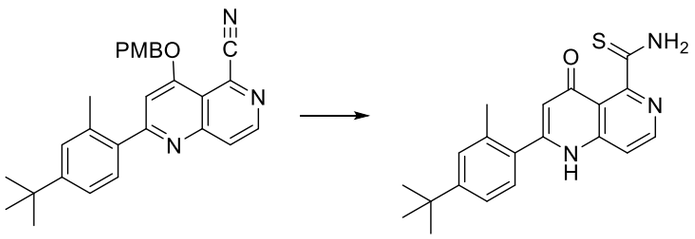


A una solución de ácido 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxílico (10 mg, 0.025 mmol) en DCM (300 µl) se añadió *N*-metilmetanamina (sal de clorhidrato) (4 mg, 0.05 mmol), seguido de la adición de HATU (11 mg, 0.03 mmol) y DIEA (15 µl, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 100 % en hexanos para obtener 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-N,N-dimetil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (326, 8 mg, 75 %). ESI-MS *m/z* calc. 431.18, encontrada 432.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.19 (s, 1H), 8.56 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).

Ejemplo 27

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbotioamida (327)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbotioamida (327)



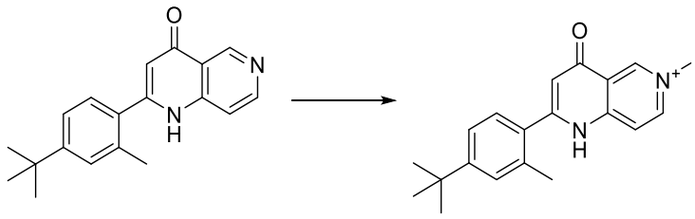
A una solución de 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (16 mg, 0.036 mmol) en metanol (500 µl) se añadió solución de sulfuro de amonio en agua (6 µl de 45 % p/v, 0.04 mmol). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa mediante el uso de ACN de 1 a 60 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para obtener 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbotioamida (327, 5 mg, 37 %). ESI-MS *m/z* calc. 351.14, encontrada 352.59 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.29 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.49 (dd, *J*= 6.1, 1.5 Hz,

1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 6.16 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

Ejemplo 28

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-metil-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona (328)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-metil-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona (328)

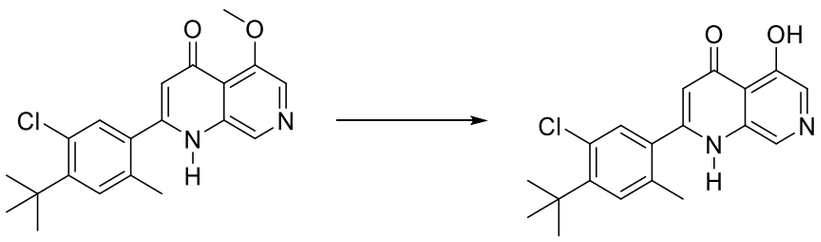


Se añadió hidruro de sodio (17 mg de 60 % p/p, 0.42 mmol) a 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (46.0 mg) (92) en THF (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió iodometano (50 µl, 0.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material crudo se filtró y purificó por cromatografía en columna preparativa en fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 10 a 60 % en agua que contenía ácido clorhídrico 5 mM para dar 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-6-metil-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona (328, 15.3 mg, 18 %). ESI-MS *m/z* calc. 307.18, encontrada 307.3 $(M+0)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 13.29 (s, 1H), 8.72 (dd, *J*= 7.0, 1.5 Hz, 1H), 8.36 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*= 7.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*= 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 29

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-hidroxi-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (329)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-hidroxi-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (329)

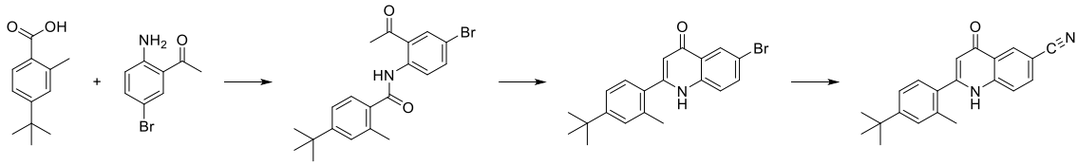


Una solución de 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (17 mg, 0.05 mmol) en DCM (2 ml) se trató con tribromuro de boro (500 µl de 0,1 M, 0.05 mmol) a -20 ºC. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora y se inactivó con DCM. El solvente se evaporó al vacío, se disolvió en metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) mediante el uso de ACN de 1-99 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para dar 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-hidroxi-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (329, 5.0 mg, 31 %) ESI-MS *m/z* calc. 342.11, encontrada 343.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.41 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

Ejemplo 30

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-6-carbonitrilo (330)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-6-carbonitrilo (330)

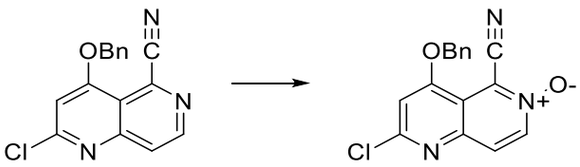


A una solución de ácido 4-*terc*-butil-2-metil-benzoico (110 mg, 0.57 mmol) en DCM seco (7 ml) y DMF (0.1 ml) se añadió dicloruro de oxalilo (110 mg, 0.87 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se sometió a reflujo durante 5 min. El solvente se evaporó y el cloruro de acilo obtenido se añadió a una solución de 1-(2-amino-5-bromo-fenil)etanona (101 mg, 0.47 mmol) y Et_3N (290 mg, 2.87 mmol) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) mediante el uso de ACN de 1 al 99 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para dar N-(2-acetil-4-bromo-fenil)-4-*terc*-butil-2-metil-benzamida (22.8 mg, 12 %). ESI-MS *m/z* calc. 387.08, encontrada 390.2 $(M+3)^+$. Se disolvió en dioxano (1.5 ml) y se trató con polvo de NaOH (10 mg, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno, se selló y se agitó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) con el uso de ACN del 1 al 99 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para dar 6-bromo-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona (6.9 mg, 4 %). ESI-MS *m/z* calc. 369.07, encontrada 372.1 $(M+3)^+$. Se disolvió en DMF (1 ml) y se trató con dicianozinc (8 mg, 0.07 mmol) y Pd(dppf) (5 mg, 0.006 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno, se selló y se agitó a 140 °C, durante la noche. La mezcla se filtró y purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) con el uso de ACN de 1 a 99 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para dar 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-6-carbonitrilo (330, 5.2 mg, 3 %). ESI-MS *m/z* calc. 316.16, encontrada 317.3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.12 (s, 1H), 8.46 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J*= 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

Ejemplo 31

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-6-óxido-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-5-carboxamida (331)

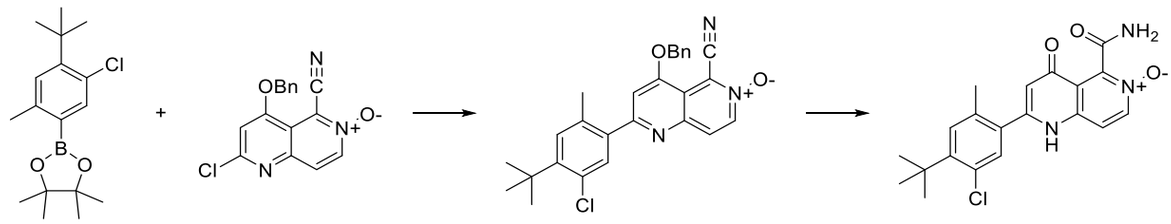
Etapa 1: 4-benciloxi-2-cloro-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io-5-carbonitrilo



A un matraz cargado con 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (100 mg, 0.34 mmol) en DCM (2 ml), se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (170 mg, 0.69 mmol) y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se filtró. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 100 % en hexanos dio 4-benciloxi-2-cloro-

6-óxido-1,6-naftiridin-6-io-5-carbonitrilo (30 mg, 28 %) ESI-MS *m/z* calc. 311.05, encontrada 312.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.61 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J*= 7.4 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 5.57 (s, 2H).

Etapa 2: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-6-óxido-4-oxo-1H-1,6-naftiridin-6-io-5-carboxamida (331)

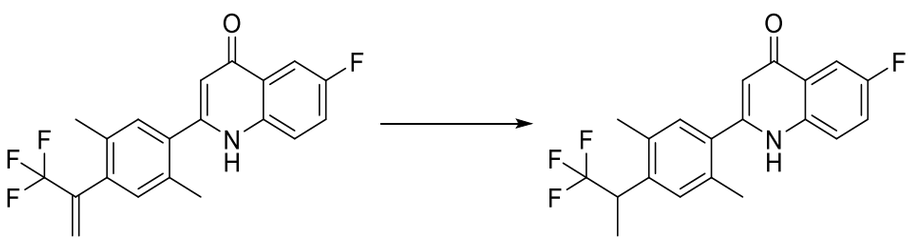


4-benciloxi-2-cloro-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io-5-carbonitrilo (30 mg, 0.10 mmol), 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolono (30 mg, 0.10 mmol) y el fosfato de potasio acuoso (250 µl de 1 M, 0.25 mmol) se combinaron en dioxano (500 µl) y se purgaron con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (10 mg, 0.01 mmol), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos adicionales y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 100 % en hexanos para dar 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io-5-carbonitrilo (15 mg, 34 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 457.16, encontrada 458.5 $(M+1)^+$. Se recogió en tolueno (500 µl) y TFA (360 µl, 4.67 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 15 h. El solvente se evaporó, y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa mediante el uso de ACN de 1 a 50 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para obtener 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-6-óxido-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-5-carboxamida (331, 8 mg, 22 %). ESI-MS *m/z* calc. 385.12, encontrada 386.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.24 (s, 1H), 8.35 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, *J*= 7.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*= 6.6 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

Ejemplo 32

rac-2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (332)

Etapa 1: 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (332)



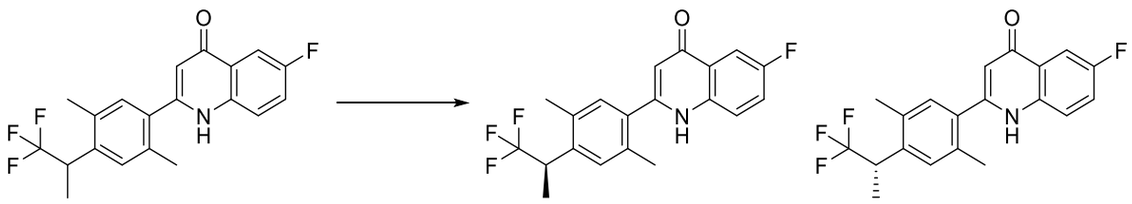
Un matraz cargado con 2-[2,5-dimetil-4-[1-(trifluorometil)vinil]fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (15 mg, 0.04 mmol), Pd sobre carbono (5 mg, 0.05 mmol) y etanol (1 ml) se desgasificó al vacío y se rellenó con nitrógeno. Este proceso se repitió dos veces, y se colocó un globo lleno de hidrógeno

sobre la mezcla de reacción y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol. El solvente se evaporó, y el material crudo se recogió en DMSO y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de 1 a 99 % de ACN en agua (modificador de HCl) para obtener *rac*-2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (332, 5 mg, 32 %). ESI-MS *m/z* calc. 363.12463, encontrada 364.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.28 (s, 1H), 7.80 (dd, *J*= 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*= 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.64 (td, *J*= 8.6, 3.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (d, *J*= 7.1 Hz, 3H), (H enterrado en un pico de agua amplio). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -69.45 (d, *J*= 9.5 Hz), -117.00.

Ejemplo 33

(R)-2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona y (S)- 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (333 y 334)

Etapa 1: (R)-2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (333) y (S)-2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (334)

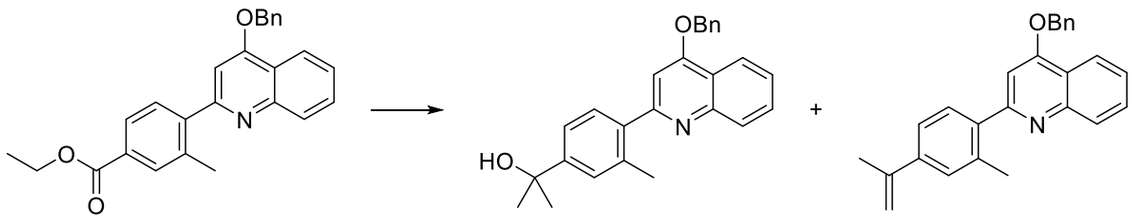


rac-2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (15 mg, 0.04 mmol) se separó mediante el uso de SFC quiral mediante el uso de una columna de ChiralPak AS (10 x 250 mm, 5 µm) a 50 °C con una fase móvil de 12 % de metanol (20 mM NH_3), 88 % de CO_2 a 70 ml/m de flujo. La concentración de la muestra fue de 15.5 mg/ml (en 91 % de metanol + 9 % de DMSO), el volumen de inyección fue de 100 µl, la presión de salida de 170 bar, y la longitud de onda de detección de 210 nm. Minuto de ejecución) para dar: Enantiómero 1 (Pico 1 SFC) 1: 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (333, 5 mg, 33 %). ESI-MS *m/z* calc. 363.12, encontrada 364.1 $(M+1)^+$. 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)fenil]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona (5 mg, 33 %)^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.94 (s, 1H), 7.75 (dd, *J*= 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*= 9.1, 4.7 Hz, 1H), 7.56 (td, *J*= 8.5, 2.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.03 (p, *J*= 8.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (d, *J*= 7.1 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) -69.47 (d, *J*= 9.6 Hz), -118.00; y Enantiómero 2 (pico 2 de SFC): 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etil)phenyl]-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-one (334, 5.3 mg, 35%) ESI-MS *m/z* calc. 363.12, found 364.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.98 (s, 1H), 7.72 (dd, *J*= 9.6, 3.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*= 9.0, 4.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.00 (t, *J*= 8.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.48 (d, *J*= 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 34

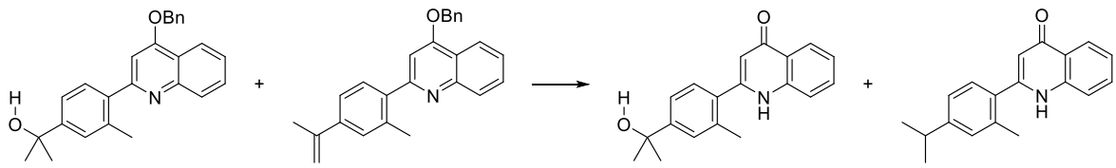
2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (335)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-(4-isopropenil-2-metil-fenil)quinolina y 2-[4-(4-benciloxi-2-quinolil)-3-metil-fenil]propan-2-ol



En un vial de 4-ml, se mezcló 4-(4-benciloxi-2-quinolil)-3-metil-benzoato de etilo (22.2 mg, 0.06 mmol) con THF (500 µl), al que se añadió una solución de éter de bromuro de metilo y magnesio (80 µl de 3.0 M, 0.24 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h, después de lo cual se inactivó con etanol (500 µl), se filtró y se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 1 al 70 % en agua que contenía solución de HCl a 5 mM para dar un sólido blanco que era una mezcla ~1:1 de 4-benciloxi-2-(4-isopropilenil-2-metil-fenil)quinolina. ESI-MS *m/z* calc. 383.19, encontrada 384.5 $(M+1)^+$ y 2-[4-(4-benciloxi-2-quinolil)-3-metil-fenil]propan-2-ol (16.3 mg, 78 %) ESI-MS *m/z* calc. 365.47, encontrada 366.5 $(M+1)^+$,

Etapa 2: 2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (335)

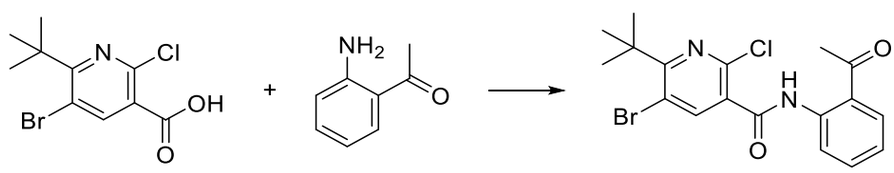


En un vial de 4-ml, una mezcla de 4-benciloxi-2-(4-isopropenil-2-metil-fenil)quinolina y 2-[4-(4-benciloxi-2-quinolil)-3-metil-fenil]propan-2-ol (16.3 mg, 0,022 mmol) se suspendió en etanol (500 µl) y THF (500 µl), y esta mezcla se roció con gas de nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd/C (2.9 mg de 10 % p/p, 0.003 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en un globo de hidrógeno durante 14 horas. Luego se diluyó con metanol (500 µl), se filtró y se purificó mediante una columna de cromatografía preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 1 a 70 % en agua que contenía solución de HCl a 5 mM para dar 2-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (335, 4.6 mg, 72 %); ESI-MS *m/z* calc. 293.14157, encontrada 294.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.75 (s, 1H), 8.11 (dd, *J*= 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J*= 8.4, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*= 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J*= 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 5.97 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); y 2-(4-isopropil-2-metilfenil)quinolin-4(1H)-ona.

Ejemplo 35

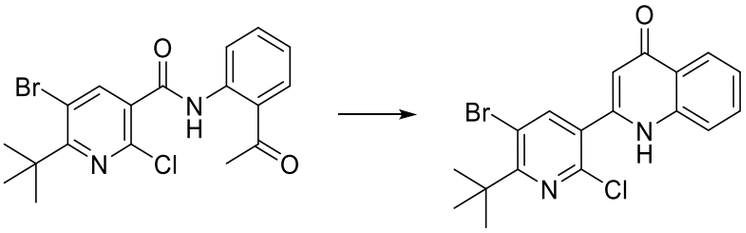
2-(5-bromo-6-*terc*-butil-2-cloro-3-piridil)-1*H*-quinolin-4-ona (336)

Etapa 1: N-(2-acetilfenil)-5-bromo-6-*terc*-butil-2-cloro-piridina-3-carboxamida



Una solución de ácido 5-bromo-6-*terc*-butil-2-cloro-piridina-3-carboxílico (107 mg, 0.37 mmol) y CDI (75 mg, 0.46 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 45 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a una solución de 1-(2-aminofenil)etanona (62 mg, 0.46 mmol) e hidruro de sodio (20 mg de 60 % p/p, 0.5 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó y se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) mediante el uso de 30 a 99 % de ACN en agua (complementado con un modificador de HCl) para dar N-(2-acetilfenil)-5-bromo-6-*terc*-butil-2-cloro-piridina-3-carboxamida (14.4 mg, 10 %). ESI-MS *m/z* calc. 408.02, encontrada 411.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*= 9.4 Hz, 1H), 7.67 (td, *J*= 8.4, 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

Etapa 2: 2-(5-bromo-6-*terc*-butil-2-cloro-3-piridil)-1*H*-quinolin-4-ona (336)

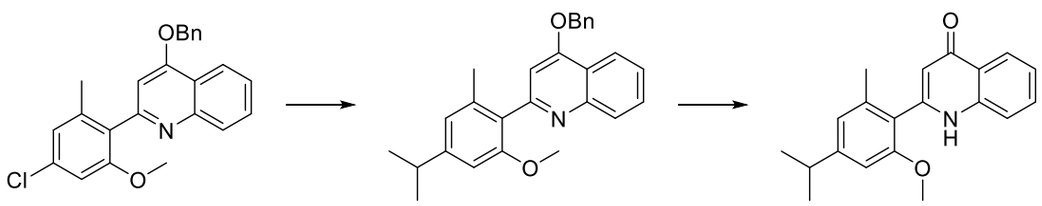


En un vial de microondas de 2 ml, una solución de N-(2-acetilfenil)-5-bromo-6-*terc*-butil-2-cloro-piridina-3-carboxamida (14 mg, 0.03 mmol) y NaOH (5 mg, 0.12 mmol) en dioxano (1 ml) se roció con nitrógeno, se selló y se calentó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) mediante el uso de ACN de 1-99 % en agua (complementada con un modificador de HCl) para dar 2-(5-bromo-6-*terc*-butil-2-cloro-3-piridil)-1*H*-quinolin-4-ona (336, 5.2 mg, 37 %). ESI-MS *m/z* calc. 390.01, encontrada 393.1 $(M+3)^+$.

Ejemplo 36

2-(4-isopropil-2-metoxi-6-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona (337)

Etapa 1: 2-(4-isopropil-2-metoxi-6-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona (337)



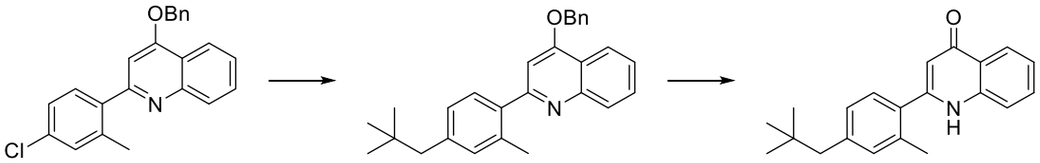
En un vial de 1 dram, se roció con nitrógeno y se selló una solución de 4-benciloxi-2-(4-cloro-2-metoxi-6-metil-fenil)quinolina (95 mg, 0.24 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.01 mmol) y CPhos (8.6 mg, 0.02 mmol) en THF (2 ml). Se añadió una solución de THF de bromo(isopropil)zinc (1,000 µl de 0.5 M, 0.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se evaporó y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) con el uso de ACN de 1 a 99 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para dar 4-benciloxi-2-(4-isopropil-2-metoxi-6-metil-fenil)quinolina (25 mg, 26 %) ESI-MS *m/z* calc. 397,20,

encontrada 398,6 $(M+1)^+$. Se recogió en etanol (3 ml) se trató con Pd/C (7 mg de 10 % p/p, 0.006 mmol) y se roció con hidrógeno durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) mediante el uso de ACN de 1-99 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para dar 2-(4-isopropil-2-metoxi-6-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona (337, 18 mg, 24 %). ESI-MS *m/z* calc. 307.16, encontrada 308.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.61 (s, 1H), 8.18 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.68 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*= 9.9 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.94 (p, *J*= 6.9 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.26 (d, *J*= 6.9 Hz, 6H).

Ejemplo 37

2-[4-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (338)

Etapa 1: 2-[4-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (338)

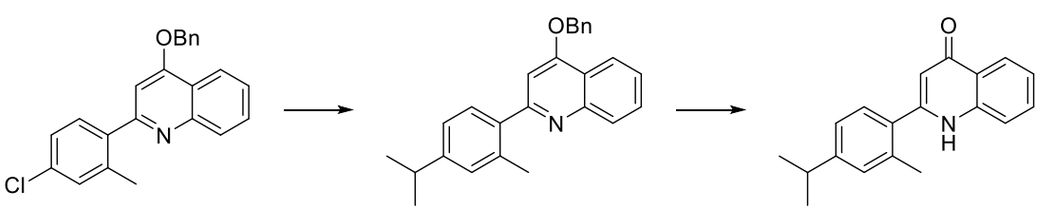


En un vial de 1 dram de 4-benciloxi-2-(4-cloro-2-metil-fenil)quinolina (47 mg, 0.13 mmol), CPhos (5 mg, 0.011 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.2 mg, 0.005 mmol) en THF (1.5 ml) se trató con bromo 2,2-dimetilpropilzinc (520 µl de 0.5 M, 0.26 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó para obtener 4-benciloxi-2-[4-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-fenil]quinolina (27.8 mg, 54 %). ESI-MS *m/z* calc. 395.22, encontrada 396.7 $(M+1)^+$. El intermediario obtenido se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió Pd/C (14 mg de 10 % p/p, 0.01316 mmol). La mezcla se roció con hidrógeno de un globo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) con el uso de ACN de 1-99 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para dar 2-[4-(2,2-dimetilpropil)-2-metil-fenil]-1*H*-quinolin-4-ona (338, 16.2 mg, 40 %). ESI-MS *m/z* calc. 305.17798, encontrada 306.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.74 (s, 1H), 8.11 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.34 (td, *J*= 8.2, 7.8, 2.0 Hz, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 5.95 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.92 (s, 9H).

Ejemplo 38

2-(4-isopropil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona (339)

Etapa 1: 2-(4-isopropil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona (339)



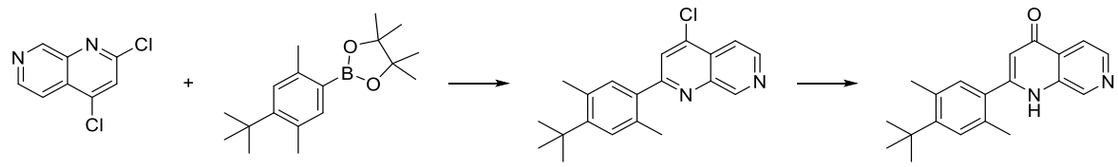
Se preparó 2-(4-isopropil-2-metil-fenil)-1*H*-quinolin-4-ona (339, 5.7 mg, 43 %) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 37, mediante el uso de bromo(isopropil)zinc en su lugar. ESI-MS *m/z* calc. 277.15, encontrada 278.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

(ppm) 11.76 (s, 1H), 8.11 (dd, *J*= 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J*= 8.3, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 5.97 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 2.94 (p, *J*= 6.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.24 (d, *J*= 6.9 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 39

2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (340)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (340)

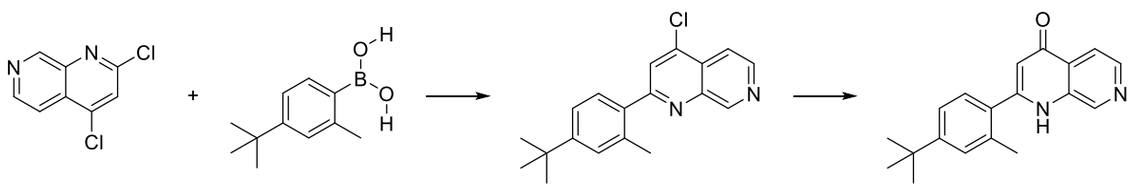


En un vial de microondas de 2 ml, una solución de 2,4-dicloro-1,7-naftiridina (30 mg, 0.15 mmol), 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolona (44 mg, 0.15 mmol), carbonato de potasio (43 mg, 0.31 mmol) y Pd(dppf) (6 mg, 0.007) en etanol (1 ml) y agua (300 µl) se roció con nitrógeno, se selló y se sometió a irradiación por microondas a 60 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró y purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) con el uso de ACN de 20 a 80 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para dar 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-4-cloro-1,7-naftiridina (4.9 mg, 10 %) ESI-MS *m/z* calc. 324.14, encontrada 325.3 $(M+1)^+$. El intermediario obtenido se disolvió en ácido acético (750 µl, 13.19 mmol) y agua (0.75 ml) y se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) con el uso de ACN de 1-99 % en agua (complementada con un modificador de HCl) para dar 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (340, 3.4 mg, 7 %) ESI-MS *m/z* calc. 306.17, encontrada 307.5 $(M+1)^+$.

Ejemplo 40

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (sal de clorhidrato) (341)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1,7-naftiridina (341)

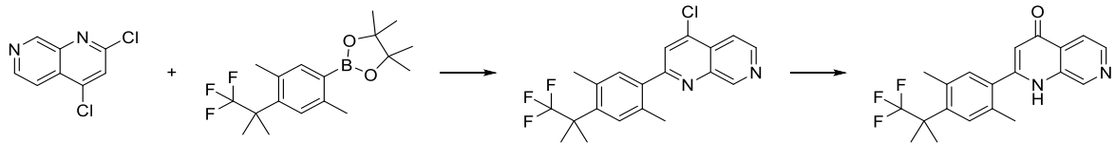


2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (sal de clorhidrato) (341) se preparó a partir de 2,4-dicloro-1,7-naftiridina y ácido 4-*terc*-butil-2-metil-fenil)borónico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 39. ESI-MS *m/z* calc. 292.15756, encontrada 293.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.32 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.51 (d, *J*= 5.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*= 5.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (d, *J*= 1.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

Ejemplo 41

2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (342)

Etapa 1: 2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (342)

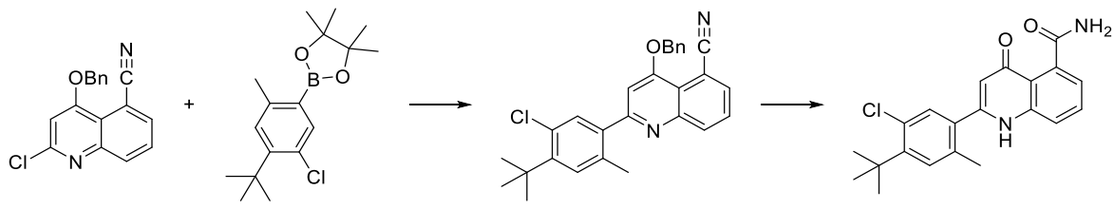


2-[2,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-1*H*-1,7-naftiridin-4-ona (342) se preparó a partir de 2,4-dicloro-1,7-naftiridina y B-3 intermediario mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 39. ESI-MS *m/z* calc. 360.15, encontrada 361.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.04 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).

Ejemplo 42

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida (343)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida (343)

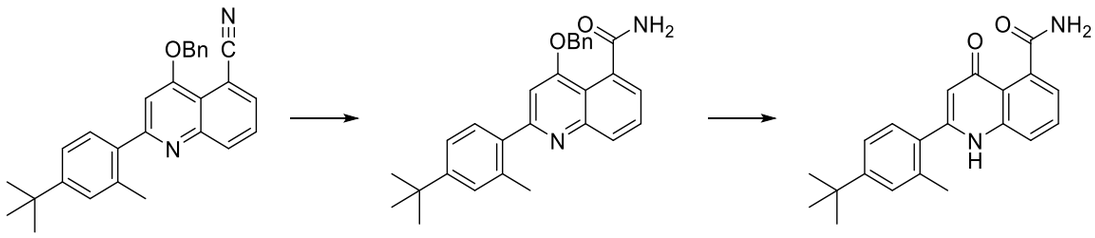


4-benciloxi-2-cloro-quinolina-5-carbonitrilo (100 mg, 0.34 mmol), 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (105 mg, 0.34 mmol) y el fosfato de potasio acuoso (850 µl de 1 M, 0.85 mmol) se combinaron en dioxano (2 ml) y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (22 mg, 0.03 mmol), y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos adicionales, luego se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en hexanos para dar 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)quinolina-5-carbonitrilo (60 mg, 40 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 440.16, encontrada 441.5 $(M+1)^+$. Se recogió en tolueno (1 ml) y se añadió TFA (600 µl, 7.78 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 15 h. El solvente se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de DCM de 0 a 80 % en acetato de etilo, para obtener 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida (343, 31 mg, 25 %) ESI-MS *m/z* calc. 368.13, encontrada 369.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.76 (s, 1H), 7.60 (dt, *J*= 17.7, 8.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 5.99 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

Ejemplo 43

2-(4-*terc*-buti-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida (344)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida (344)

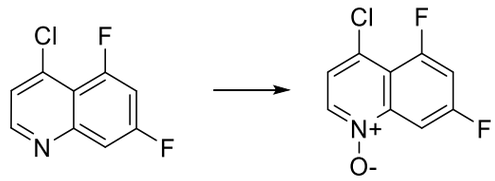


2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-quinolina-5-carboxamida (344) se preparó a partir del intermediario A-4 y ácido (4-(*terc*-butil)-2-metilfenil)borónico mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 42. ESI-MS *m/z* calc. 334.17, encontrada 335.6 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.70 (s, 1H), 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

Ejemplo 44

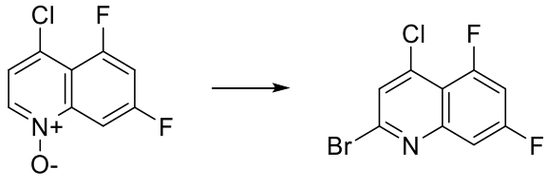
2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5,7-difluoro-1*H*-quinolin-4-ona (345)

Etapa 1: 4-cloro-5,7-difluoro-1-óxido-quinolin-1-io



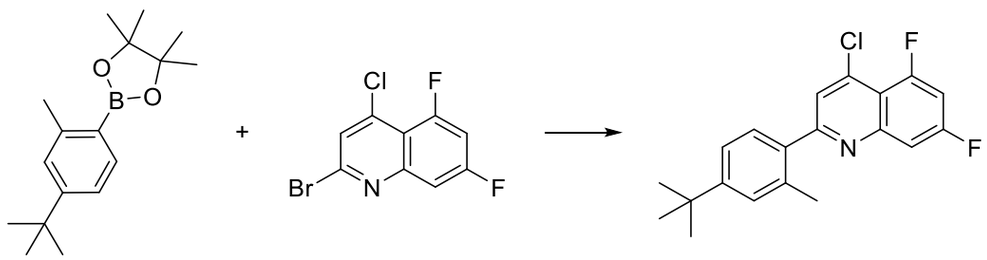
A un matraz cargado con 4-cloro-5,7-difluoro-quinolina (2 g, 10 mmol) en DCM (20 ml), se añadió ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (2.97 g, 12.05 mmol) se añadió y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 4-cloro-5,7-difluoro-1-óxido-quinolin-1-io (2.11 g, 98 %) ESI-MS *m/z* calc. 214.99, encontrada 216.1 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-bromo-4-cloro-5,7-difluoro-quinolina



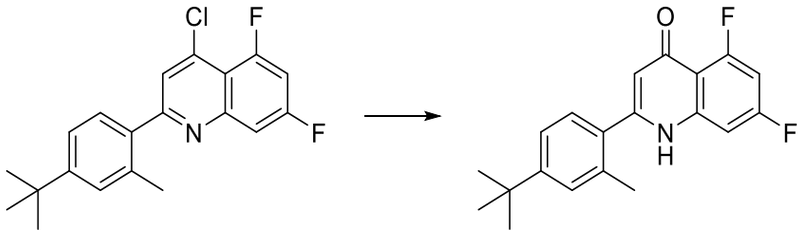
A una solución de 4-cloro-5,7-difluoro-1-óxido-quinolin-1-io (2.11 g, 9.79 mmol) en DCM (30 ml) se añadió tribromuro de fosforoilo (2.9 g, 10.12 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se neutralizó con carbonato de potasio. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 10 % en hexanos para obtener 2-bromo-4-cloro-5,7-difluoro-quinolina (1.79 g, 66 %). ESI-MS *m/z* calc. 276,91, encontrada 280,0 $(M+3)^+$

Etapa 3: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-5,7-difluoro-quinolina



Un vial de microondas cargado con 2-bromo-4-cloro-5,7-difluoro-quinolina (150 mg, 0.54 mmol), 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (145 mg, 0.53 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0.009 mmol), Cs_2CO_3 (525 mg, 1.61 mmol), dioxano (3 ml) y agua (300 µl) se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 30-60 segundos. El vial se tapó y se calentó a 75 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de hexanos para obtener 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-5,7-difluoro-quinolina (144 mg, 77 %) ESI-MS *m/z* calc. 345.11, encontrada 346.5 $(M+1)^+$.

Etapa 4: 2-(4-*tert*-butil-2-metil-fenil)-5,7-difluoro-1*H*-quinolin-4-ona (345)



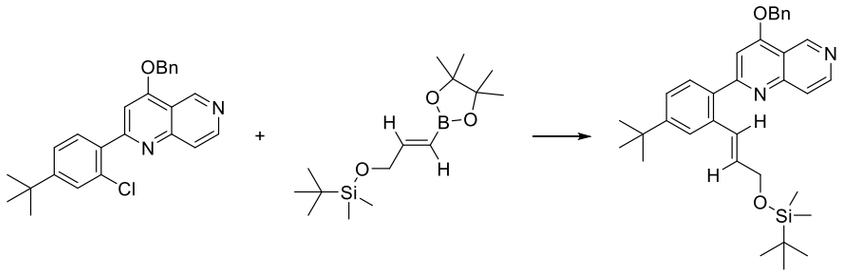
Se recogió una solución de 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-cloro-5,7-difluoro-quinolina (40 mg, 0.12 mmol) en 0.25 ml de ácido acético de mezcla (4:1) (200 µl) y agua (50 µl). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 90 minutos. El solvente se evaporó, y el material crudo se neutralizó con pocas gotas de solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 50 % en hexanos para obtener 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5,7-difluoro-1*H*-quinolin-4-ona (345, 8 mg, 20 %). ESI-MS *m/z* calc. 327.14, encontrada 328.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.83 (s, 1H), 7.42 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (tdd, *J*= 12.0, 9.6, 2.6 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Ejemplo 45

2-[4-*terc*-butil-2-(3-hidroxipropil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (346) y

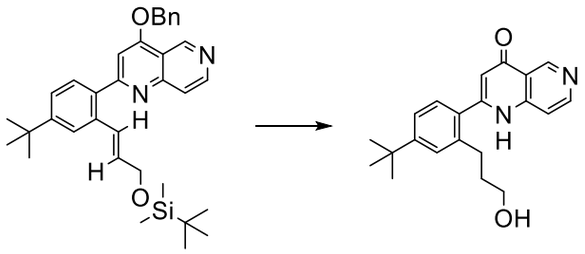
3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(3-hidroxipropil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (347)

Etapa 1: [(E)-3-[2-(4-benciloxi-1,6-naftiridina-2-il)-5-*terc*-butil-fenil]aliloxi]-*terc*-butil-dimetil-silano



Una solución de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-2-cloro-fenil)-1,6-naftiridina (500 mg, 1.24 mmol), *terc*-butil-dimetil-[(E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)aliloxi]silano (407 mg, 1.36 mmol) y carbonato de potasio (951 mg, 6.88 mmol) en DMF (3 ml) se enjuagó con nitrógeno durante 1 minuto y luego se añadió $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DCM$ (51 mg, 0.06 mmol). La mezcla resultante se roció con nitrógeno (burbujeo a través de la aguja de la jeringa) durante 10 minutos, se tapó y se agitó a 75 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de un eluyente de gradiente de 1 a 100 % de acetato de etilo en hexanos para dar [(E)-3-[2-(4-benciloxi-1,6-naftiridin-2-il)-5-*terc*-butil-fenil]aliloxi]-*terc*-butil-dimetil-silano (571 mg, 85 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 538.3016, encontrada 539.8 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9.65 (q, *J*= 0.9 Hz, 1H), 8.80 (dd, *J*= 6.0, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J*= 5.9, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J*= 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.60 - 7.43 (m, 5H), 7.36 (d, *J*= 2.5 Hz, 1H), 6.75 (dt, *J*= 15.6, 2.1 Hz, 1H), 6.39 (dt, *J*= 15.6, 4.2 Hz, 1H), 5.53 (d, *J*= 3.0 Hz, 2H), 4.36 (dt, *J*= 2.9, 1.4 Hz, 2H), 1.49 (d, *J*= 1.0 Hz, 9H), 0.71 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

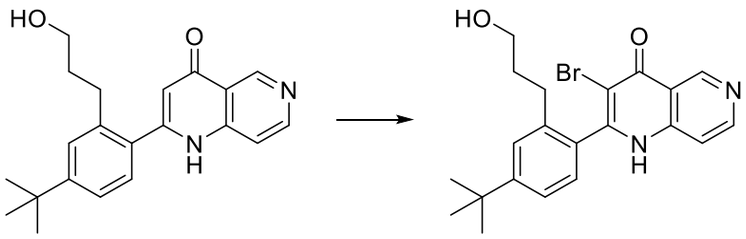
Etapa 2: 2-[4-*terc*-butil-2-(3-hidroxipropil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (346)



Un vial de reacción se cargó con [(E)-3-[2-(4-benciloxi-1,6-naftiridina-2-il)-5-*terc*-butil-fenil]aliloxi]-*terc*-butil-dimetil-silano (1.0 g, 1.86 mmol), 10 % Pd/C (200 mg, 0.19 mmol) y tapada con membrana de goma. El vial se purgó con nitrógeno y a la reacción se añadió etanol (10 ml) mediante jeringa. La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno molecular y después se agitó vigorosamente en 1 atmósfera de hidrógeno (globo) durante 19 horas. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró. Al filtrado, se añadió ácido clorhídrico concentrado (310 µl de 12 M, 3.720 mmol) y la solución se concentró luego a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (3 ml), se filtró y se purificó mediante una columna de cromatografía preparativa de fase inversa (C_{18}) con el uso de acetonitrilo de 1 a 99 % en agua que contenía 5 mM de ácido clorhídrico para dar 2-[4-*terc*-butil-2-(3-hidroxipropil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (346, 210 mg, 33 %) como un aceite claro. ESI-MS *m/z* calc. 336.18378, encontrada 337.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9.47 (s, 1H), 8.71 (dd, *J*= 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*= 6.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*= 2.0

Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*= 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.51 (t, *J*= 6.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.70 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

Etapa 3: 3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(3-hidroxipropil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (347)

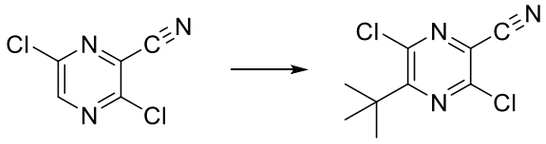


A una solución agitada de 2-[4-*terc*-butil-2-(3-hidroxipropil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (346, 165 mg, 0.49 mmol) en DCM (1.7 ml) a temperatura ambiente se añadió N-bromosuccinimida (87 mg, 0.49 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y la mezcla de reacción se purificó directamente mediante una columna de cromatografía preparativa de fase inversa (C_{18}) con el uso de acetonitrilo de 1 a 99 % en agua que contenía 5 mM de ácido clorhídrico para dar 3-bromo-2-[4-*terc*-butil-2-(3-hidroxipropil)fenil]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (347, 5.1 mg, 2 %) como un blanco sólido. ESI-MS *m/z* calc. 414.09, encontrada 417.2 $(M+3)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 9.56 (s, 1H), 8.85 - 8.61 (m, 1H), 7.86 (td, *J*= 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*= 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*= 8.2 Hz, 1H), 3.50 (t, *J*= 6.2 Hz, 2H), 2.68 (ddd, *J*= 9.1, 7.0, 2.1 Hz, 2H), 1.78 (tdq, *J*= 13.4, 8.8, 6.8 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

Ejemplo 46

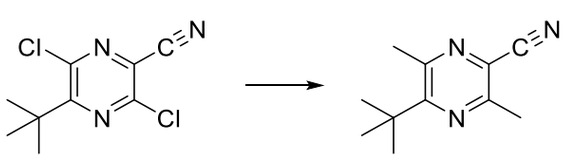
2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (sal de clorhidrato) (246)

Etapa 1: 5-*terc*-butil-3,6-dicloro-pirazina-2-carbonitrilo



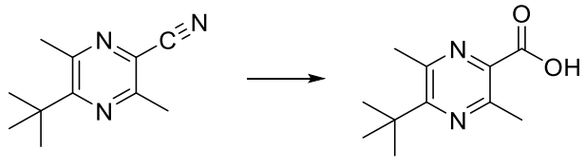
Se añadió ácido 2,2-dimetilpropanoico (3.11 g, 3.5 ml, 30.46 mmol) y persulfato de amonio (6.8 g, 29.8 mmol) a una suspensión de 3,6-dicloropirazina-2-carbonitrilo (5 g, 28.74 mmol) en agua (100 ml). Se añadió nitrato de plata (7.5 g, 44.15 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo mediante el uso de acetato de etilo (3x150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con el uso de 0 % a 10 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar 5-*terc*-butil-3,6-dicloro-pirazina-2-carbonitrililo (492 mg, 7 %) como un sólido blanco ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.55 (s, 9H).

Etapa 2: 5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazina-2-carbonitrilo



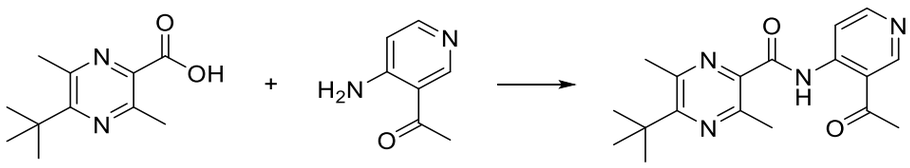
Una solución de 5-*terc*-butil-3,6-dicloro-pirazina-2-carbonitrilo (555 mg, 2.41 mmol), ácido metilborónico (730 mg, 12.19 mmol) y carbonato de potasio (2 g, 14.47 mmol) en dioxano (10 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos en un tubo sellado. $Pd(PPh_3)_4$ (280 mg, 0.24 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno por dos minutos más. El tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de 0 % a 15 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar 5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazina-2-carbonitrilo (304 mg, 67 %) como un aceite amarillento claro. ESI-MS *m/z* calc. 189.13, encontrada 190.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.75 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 3: ácido 5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazina-2-carboxílico



A una solución de 5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazina-2-carbonitrilo (486 mg, 2.46 mmol) en etanol (5 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (2.5 ml de 20 M, 50 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el etanol se retiró a presión reducida y se añadió una solución acuosa de HCl a 6 M (pH ~1-2). La mezcla acuosa se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo mediante el uso de acetato de etilo (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazina-2-carboxílico crudo (500 mg, 97 %) como un sólido beige. ESI-MS *m/z* calc. 208.12, encontrada 209.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.93 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

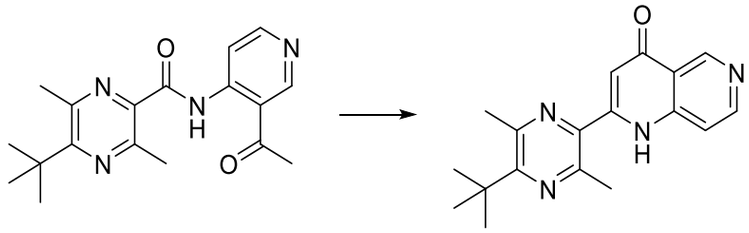
Etapa 4: N-(3-acetil-4-piridil)-5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazina-2-carboxamida



Se añadió T3P (en acetato de etilo) (2.1 ml de 50 % p/v, 3.3 mmol) a una solución de ácido 5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazina-2-carboxílico (219 mg, 1.05 mmol), 1-(4-amino-3-piridil)etanona (ácido clorhídrico (1)) (290 mg, 1.68 mmol) y trietilamina (653 mg, 0.9 ml, 6.46 mmol) en acetato de etilo (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (20 ml) y la capa acuosa se extrajo mediante el uso de acetato de etilo (3x30 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar N-(3-acetil-4-piridil)-5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazina-2-carboxamida (149 mg, 43 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 326.17, encontrada 327.2 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)

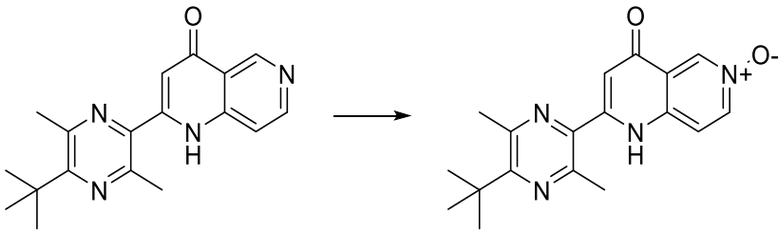
13.70 (br. s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Etapa 5: 2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona



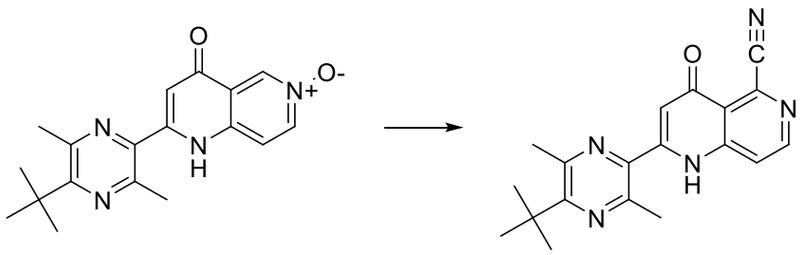
En un tubo sellado, se añadió *terc*-butóxido de potasio (113 mg, 1.01 mmol) a una solución de N-(3-acetil-4-piridil)-5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazina-2-carboxamida (150 mg, 0.46 mmol) en dioxano (3 ml). La solución se burbujeó con nitrógeno, el tubo se selló y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora y luego a 3 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo mediante el uso de DCM (3x15 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (131 mg, 93 %) como un sólido naranja. ESI-MS *m/z* calc. 326.17, encontrada 327.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 10.04 (br. s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Etapa 6: 2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-6-óxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona



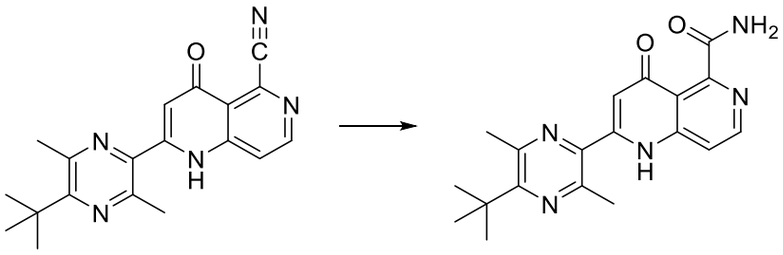
mCPBA (160 mg, 0.71 mmol) se añadió a una solución de 2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (110 mg, 0.36 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato etílico (20 ml) y se extrajo mediante el uso de solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (3x30 ml). La capa acuosa se acidificó con el uso de HCl 3N hasta pH 3-4 y se extrajo con el uso de acetato de etilo (3x30 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa mediante el uso de 5 a 95 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar 2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-6-óxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona (24 mg, 20 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 324.16, encontrada 325.4 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 10.26 (br. s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.35 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Etapa 7: 2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)--4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo



En un tubo sellado, se añadió TMSCN (79,300 mg, 0.1 ml, 0.7993 mmol) y trietilamina (108.90 mg, 0.15 ml, 1.0762 mmol) a una solución de 2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-6-óxido-1*H*-1,6-naftiridin-6-io-4-ona (24 mg, 0.07 mmol) en DCM (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. El tubo se selló, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y se extrajo mediante el uso de acetato de etilo (3x15 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (21 mg, 85 %) como un sólido beige. ESI-MS *m/z* calc. 333.159, encontrada 334.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 10.04 (br. s, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Etapa 8: 2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (246)

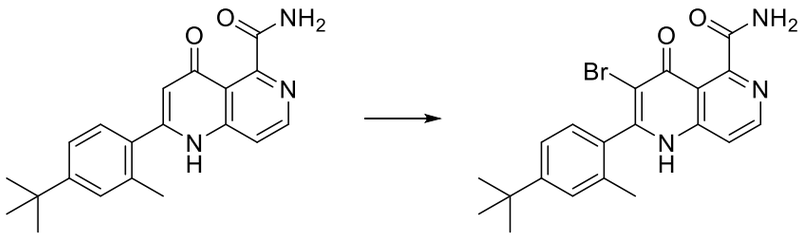


En un tubo sellado, a una solución de 2-(5-*terc*-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (21 mg, 0.0630 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (740 mg, 0.5 ml, 6.49 mmol) y una gota de agua. El tubo estaba sellado, y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 24 horas, luego a 75 °C durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 5 % a 95 % en agua complementado con ácido fórmico al 0.1 %, seguido de una segunda purificación mediante el uso de separación SFC por las siguientes condiciones: una columna Lux, i-Amilosa 3 (250 x 21.2 mm), columna de 5 µM a 40 °C, eluyente: 30 % metanol, 70 % de CO_2, velocidad de flujo: 75 ml/min, concentración: 5 mg/ml en metanol (sin modificador), volumen de inyección: 500 µl, presión: 100 bar, longitud de onda: 220 nm. para proporcionar 2-(5-terc-butil-3,6-dimetil-pirazin-2-il)-4-oxo-1H-1,6-naftiridina-5-carboxamida (sal de clorhidrato) (246, 8 mg, 36 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 351.17, encontrada 352.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 15.40 (br. s, 1H), 8.99 (br. s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.13 (br. s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Ejemplo 47

3-bromo-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (189)

Etapa 1: 3-bromo-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carboxamida (189)

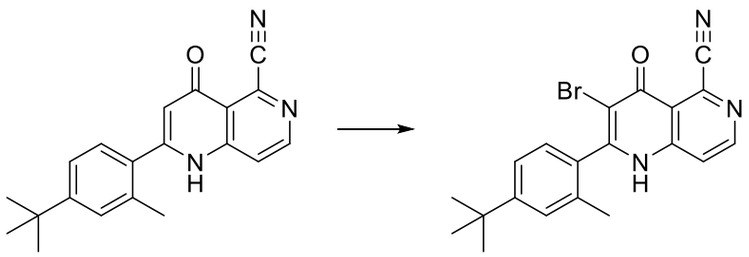


A 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (10 mg, 0.03 mmol) (211) en DCM (300 µl) y ácido acético (50 µl) a 0 °C se añadió NBS (6 mg, 0.03 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. El solvente se evaporó, y el material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 80 % en DCM para obtener 3-bromo-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (189, 6.5 mg, 52 %). ESI-MS *m/z* calc. 413.07, encontrada 416.2 $(M+3)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.50 (s, 1H), 8.55 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

Ejemplo 48

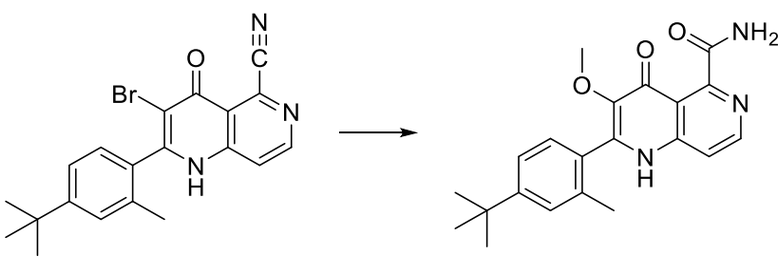
2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (348)

Etapa 1: 3-bromo-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-carbonitrilo



A una solución de 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo crudo (250 mg) en DCM (12 ml) y AcOH (4 ml) se añadió N-bromosuccinimida (270 mg, 1.5 mmol) en una sola porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 100 % en hexanos seguido de una segunda purificación por cromatografía preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de ACN de 1 a 99 % en agua (complementado con un modificador de HCl) para dar 3 bromo-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (225 mg, 38 %); ESI-MS *m/z* calc. 395.06, encontrada 396.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.72 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.29 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Etapa 2: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (348)

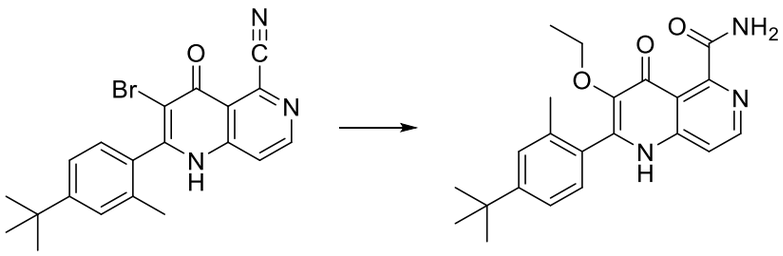


3-bromo-2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (60 mg, 0.15 mmol) y CuI (32 mg, 0.17 mmol) se suspendieron en éter de ciclopentilmetilo (600 µl). La solución se roció con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió metóxido de sodio (25 % en peso en metanol) (140 µl de 25 % p/p, 0.61 mmol) mediante jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con acetato de etilo, se concentró y se resuspendió en tolueno (6 ml). Se añadió por goteo ácido trifluoroacético (3 ml, 38.94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de MeOH de 0-15 % en MeOH en DCM seguido de una segunda purificación mediante el uso de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC): [ChiralPak IG (21.2 x 250 mm, 5 µm), 40 °C, isocrático, 18 % MeOH+20 mM NH_3, Flujo: 70 ml/min, Presión 148 bar] para proporcionar 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-3-metoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida) (348, 33 mg, 59 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 365.17, encontrada 366.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.47 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 3H), 7.34 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 49

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-3-etoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (349)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-3-etoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (349)

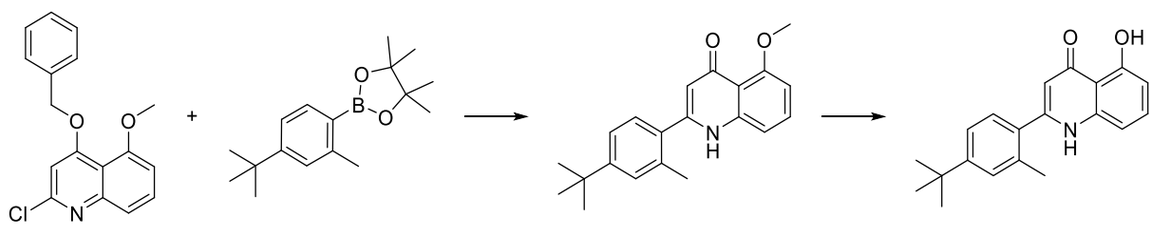


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-3-etoxi-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (349) con el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 48, con el uso de etóxido de sodio en lugar de metóxido de sodio. ESI-MS *m/z* calc. 379.1896, encontrada 380.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.46 (d, *J*= 6.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.34 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.68 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.00 (t, *J*= 7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 50

2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona (350)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona (350)



Un vial de microondas cargado con 4-benciloxi-2-cloro-5-metoxi-quinolina (100 mg, 0.33 mmol), K_2CO_3 (95 mg, 0.69 mmol), 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (137 mg, 0.5 mmol) y SPhos Pd G3 (26 mg, 0.03 mmol) en etanol (2 ml) y agua (1 ml) se roció con

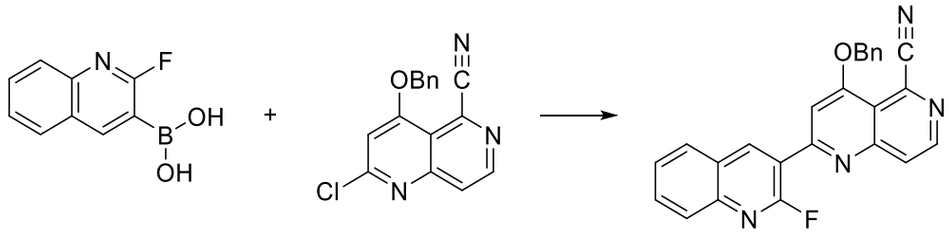
nitrógeno, se selló y se sometió a irradiación por microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla se filtró y purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) con el uso de ACN de 20 a 80 % en agua (modificador de HCl) para dar 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-quinolin-4-ona (20.4 mg, 19 %). ESI-MS *m/z* calc. 321.17, encontrada 322.6 $(M+1)^+$.

El material obtenido se disolvió en DCM (2 ml) y se trató con tribromoborano (150 µl de 1 M, 0.15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se inactivó con metanol, se evaporó y purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) mediante el uso de ACN de 1-99 % en agua (modificador de HCl) para obtener 2-(4-*terc*-butil-2-metil-fenil)-5-hidroxi-1*H*-quinolin-4-ona (350, 10.9 mg, 10 %) ESI-MS *m/z* calc. 307.15, encontrada 308.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 14.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 6.70 (dd, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 2H), 6.19 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

Ejemplo 51

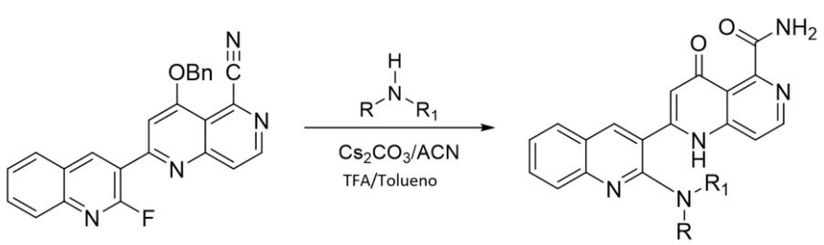
Preparación de los compuestos 351, 352, 353, 354 y 355

Etapa 1: 4-benciloxi-2-(2-fluoro-3-quinolil)-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo



4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (2.54 g, 8.59 mmol), ácido (2-fluoro-3-quinolil)borónico (2.59 g, 10.17 mmol) y carbonato de potasio (3.51 g, 25.40 mmol) se suspendieron en dioxano (50 ml) y agua (5 ml). La mezcla se roció con nitrógeno durante 10 min. Se añadió $Pd(dppf)_2Cl_2$·DCM (784.3 mg, 0.96 mmol), y la mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 10 minutos a temperatura ambiente, luego se agitó a 60 °C durante 70 min. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 20 % en hexanos proporcionó 4-benciloxi-2-(2-fluoro-3-quinolil)-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (2.74 g, 78 %). ESI-MS *m/z* calc. 406.12, encontrada 407.2 $(M+1)^+$.

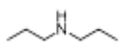
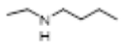
Etapa 2:



Procedimiento general: se combinaron 4-benciloxi-2-(2-fluoro-3-quinolil)-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (1 eq), Cs_2CO_3 (6 eq) y amina (3 eq) en acetonitrilo (20 vol eq) y se agitó a 80 °C durante

2.5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El material crudo resultante se recogió en tolueno (120 vol eq) y TFA (120 vol eq) y se agitó a 65 °C en un vial de 40 ml (vial expuesto al aire) durante 16 h. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo de 10-99 %/5 mM de HCl durante 15 min) para producir los productos deseados enumerados en la Tabla 5, mediante el uso de las aminas disponibles comercialmente apropiadas.

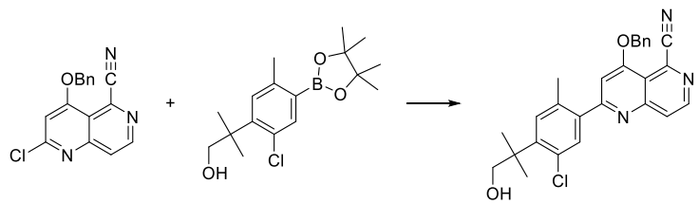
Tabla 5.

Comp. No.	Nombre del compuesto	Amina	LC/MS (*m/z* calc.) Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
351	2-[2-(diisobutilamino)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida		443.54 444.4	
352	2-[2-(dipropilamino)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida		415.49 416.3	
353	2-[2-[butil(etil)amino]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida		415.49 416.3	
354	2-[2-[butil(metil)amino]-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida		401.46 402.3	
355	2-[2-(dimetilamino)-3-quinolil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida		359.38 360.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.78 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.27 (s, 6H).

Ejemplo 52

2-[5-cloro-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (356)

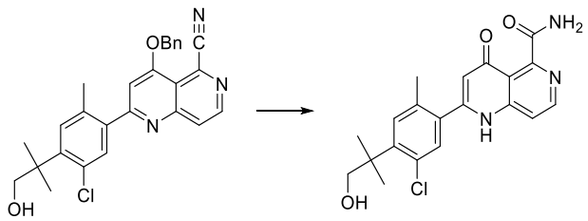
Etapa 1: 4-benciloxi-2-[5-cloro-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo



4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (75 mg, 0.25 mmol), 2-[2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metil-propan-1-ol (83 mg, 0.25 mmol) y fosfato de potasio acuoso (640 µl de 1 M, 0.64 mmol) se combinaron en dioxano (1.5 ml) y se purgaron con nitrógeno durante 1 minuto. Se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (33 mg, 0.05 mmol) y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos adicionales, luego se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 80 % en hexanos proporcionó 4-benciloxi-

2-[5-cloro-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (90 mg, 78 %). ESI-MS *m/z* calc. 457.15, encontrada 458.4 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-[5-cloro-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (356)

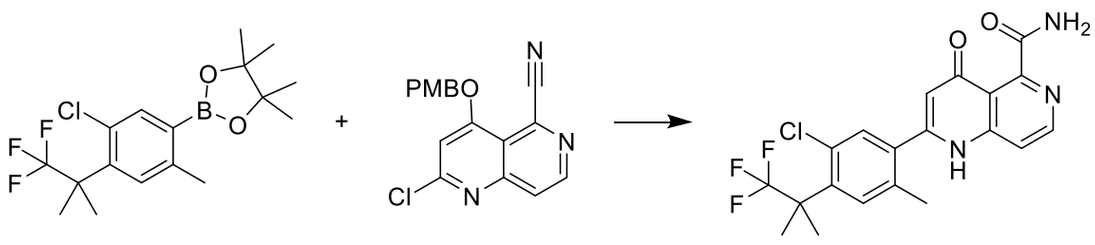


4-Benciloxi-2-[5-cloro-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (90 mg, 0.197 mmol), H_2O_2 (145 µl de 30 % p/v, 1.28 mmol) y KOH acuoso (140 µl de 40 % p/v, 1 mmol) se combinaron en metanol (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-80 % de acetato de etilo/DCM) para obtener 4-benciloxi-2-[5-cloro-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-1,6-naftiridina-5-carboxamida (30 mg, 32 %). ESI-MS *m/z* calc. 475.16, encontrada 476.4 $(M+1)^+$. El intermediario protegido con bencilo se agitó con Pd/C al 10 % (húmedo, 25 mg) en etanol (1 ml) en una atmósfera de hidrógeno durante 5 min. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol/DCM) proporcionó 2-[5-cloro-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (356, 11 mg, 35 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.99 (s, 1H), 8.49 (d, *J*= 5.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.38 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.82 (d, *J*= 5.3 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*= 5.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.41 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 385.12, found 386.3 $(M+1)^+$.

Ejemplo 53

2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (357)

Etapa 1: 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (357)



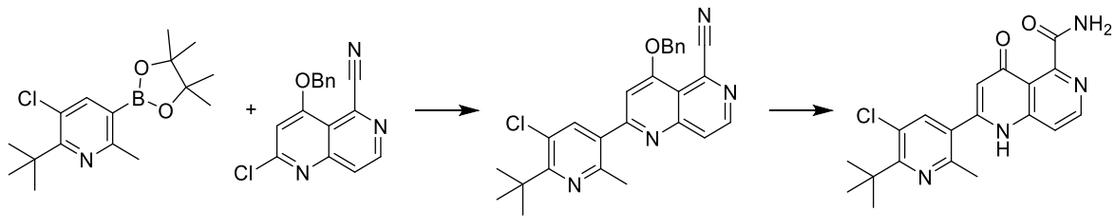
Un vial de microondas cargado con una mezcla de 2-cloro-4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (385 mg, 1.18 mmol), 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (430 mg, 1.19 mmol), SPhos Pd G3 (110 mg, 0.141 mmol) y acetato de potasio (630 mg, 2.97 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (800 µl) se enjuagó con nitrógeno durante 1 minuto, se tapó y se calentó durante 1 h a 50 °C. La mezcla se diluyó con agua

y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se disolvió en tolueno (8 ml) y TFA (8 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/DCM) para proporcionar 2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (357, 260 mg, 51 %). ESI-MS *m/z* calc. 423.10, encontrada 424.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.02 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.81 (s, 6H).

Ejemplo 54

2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (358)

Etapa 1: 2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (358)

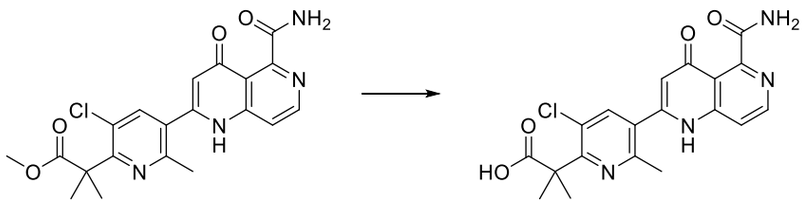


Una mezcla de 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (40 mg, 0.14 mmol), 2-*terc*-butil-3-cloro-6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (42 mg, 0.14 mmol) en carbonato de potasio acuoso (350 µl de 1 M, 0.35 mmol) y dioxano (667 µl) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (18 mg, 0.028 mmol) y la reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos adicionales. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 4-benciloxi-2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (50 mg, 83 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 442.16, encontrada 443.5 $(M+1)^+$. El intermediario se disolvió en tolueno (400 µl) y TFA (600 µl, 7.79 mmol) calentado a 60 °C durante 15 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (0-80 % de acetato de etilo/DCM) para obtener 2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (358, 36 mg, 72 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 12.05 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 1.50 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 370.12, found 371.4 $(M+1)^+$.

Ejemplo 55

Ácido 2-[5-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-2-il)-3-cloro-6-metil-2-piridil]-2-metil-propanoico (359)

Etapa 1: ácido 2-[5-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-2-il)-3-cloro-6-metil-2-piridil]-2-metil-propanoico (359)

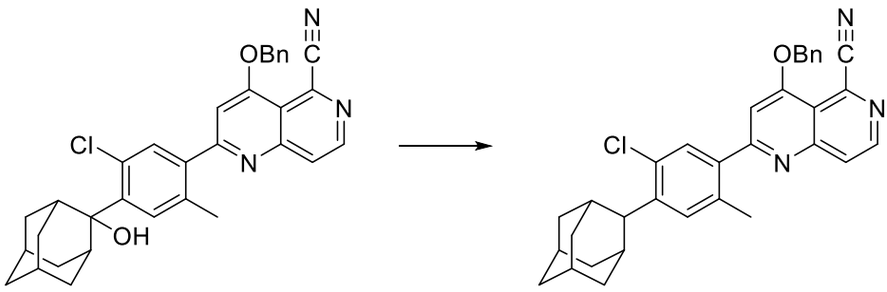


A una solución de 2-[5-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-2-il)-3-cloro-6-metil-2-piridil]-2-metil-propanoato de metilo (56 mg, 0.13 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 ml) se añadió trimetilsilanolato de potasio (70 mg, 0.49 mmol). El vial se tapó y se colocó en un baño de aceite precalentado a 100 °C durante 7 horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 5 % (10 ml), se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se dividió en 5 % de ácido cítrico acuoso adicional (15 ml) y acetato de etilo (15 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml), La capa orgánica combinada se lavó con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de MeCN de 5 a 100 % en agua con (ácido fórmico al 0.1 %) seguido de liofilización (mezcla de acetonitrilo/agua) proporcionó ácido 2-[5-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-2-il)-3-cloro-6-metil-2-piridil]-2-metil-propanoico (359, 31 mg, 56 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 400.0938, encontrada 401.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.62 (br. s, 1H), 12.10 (br. s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (br. s, 1H), 7.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (br. s, 1H), 6.26 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).

Ejemplo 56

2-[4-(2-adamantil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (360)

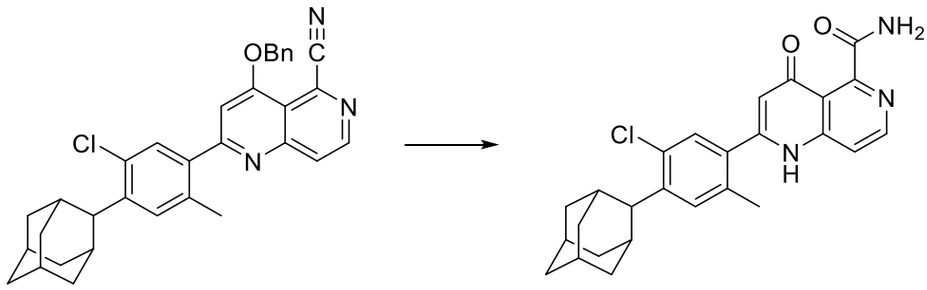
Etapa 1: 2-[4-(2-adamantil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-benciloxi-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo



A una solución de 4-benciloxi-2-[5-cloro-4-(2-hidroxi-2-adamantil)-2-metil-fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (56 mg, 0.1 mmol) y trietilsilano (0.04 ml, 0.22 mmol) en DCM (0.6 ml) a -78 °C se añadió dietiloxonio(trifluoro)boranuido (0.025 ml, 0.20 mmol) gota a gota. La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición gota a gota de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio, diluida con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 50 % en hexanos proporcionó 2-[4-(2-adamantil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-benciloxi-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (36

mg, 66 %) ESI-MS *m/z* calc. 519.21, encontrada 520.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 5H), 1.96 (d, *J* = 14.4 Hz, 3H), 1.81 (s, 2H), 1.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H).

Etapa 2: 2-[4-(2-adamantil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (360)

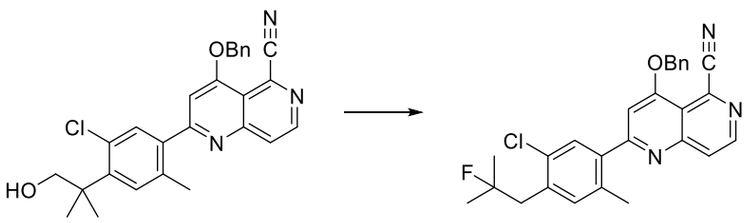


2-[4-(2-adamantil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (360) se preparó a partir del 2-[4-(2-adamantil)-5-cloro-2-metil-fenil]-4-benciloxi-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 4 (Método D, Etapa 2). ESI-MS *m/z* calc. 447.17, encontrada 448.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.11 - 1.99 (m, 7H), 1.95 - 1.84 (m, 4H), 1.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H).

Ejemplo 57

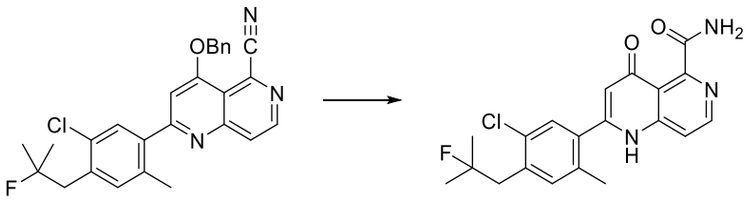
2-[5-cloro-4-(2-fluoro-2-metil-propil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (361)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-[5-cloro-4-(2-fluoro-2-metil-propil)-2-metil-fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo



Un vial de microondas se cargó con 4-benciloxi-2-[5-cloro-4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (53.7 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (5 ml). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió DAST (30 µl, 0.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, diluida con acetato de etilo. Se separan las capas y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice con el uso de 0 a 100 % de EtOAc en hexanos dio 4-benciloxi-2-[5-cloro-4-(2-fluoro-2-metil-propil)-2-metil-fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (20 mg, 32 %). ESI-MS *m/z* calc. 459.15, encontrada 460.0 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-[5-cloro-4-(2-fluoro-2-metil-propil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (361)

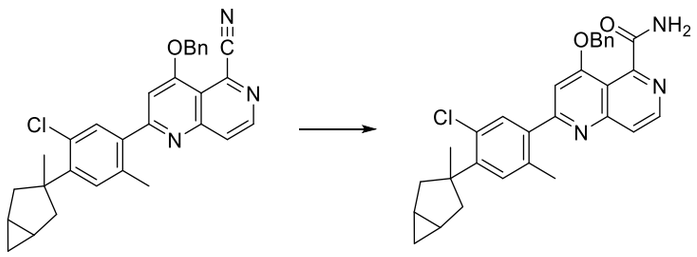


2-[5-cloro-4-(2-fluoro-2-metil-propil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (361) se preparó a partir de 4-benciloxi-2-[5-cloro-4-(2-fluoro-2-metil-propil)-2-metil-fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo mediante el uso de procedimientos análogos al encontrado en el Ejemplo 4 (Método D, Etapa 2). ESI-MS *m/z* calc. 387.11, encontrada 388.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.18 (d, *J* = 21.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 21.1 Hz, 6H). Desacoplado: ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -138.53 (s, 1F). Coupled: ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -138.53 (hept, *J* = 21.2 Hz, 1F).

Ejemplo 58

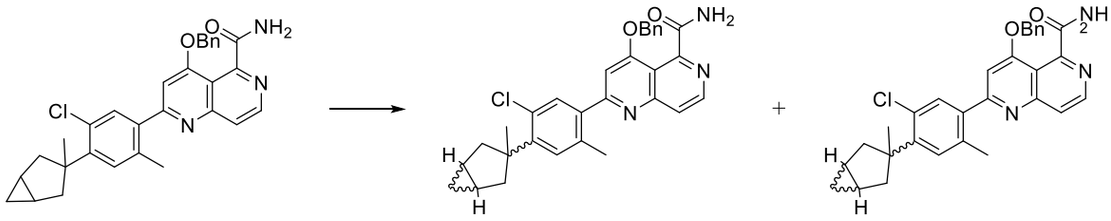
2-(5-cloro-2-metil-4-(-3-metilbiciclo[3.1.0]hexan-3-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (362) y 2-(5-cloro-2-metil-4-(-3-metilbiciclo[3.1.0]hexan-3-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (363)

Etapa 1: 4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-1,6-naftiridina-5-carboxamida



A una solución de 4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (26 mg, 0.05 mmol, mezcla de isómeros cis/trans) en DMSO (2 ml) en un conjunto de baño de aceite a 40 °C se añadió carbonato de potasio (39 mg, 0.28 mmol) seguido de la adición gota a gota de solución de hidrógeno peróxido acuosa (480 mg, 0.4 ml de 35 %p/p, 4.94 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió entre agua (40 ml), salmuera (10 ml) y acetato de etilo (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de 5-100 % de MeCN en agua (ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar 4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-1,6-naftiridina-5-carboxamida (16 mg, 54 %, mezcla de isómeros cis/trans) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 497.187, encontrada 498.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: Separación SFC: 4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-1,6-naftiridina-5-carboxamida

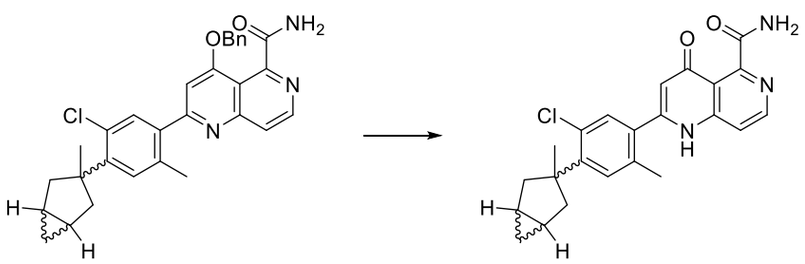


4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-1,6-naftiridina-5-carboxamida (31 mg) se sometió a la separación SFC de los isómeros mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna Phenomenex Lux Cellulose 5 (250 x 21.2 mm), columna de 5 uM a 40 °C, eluyente: 40 % de MeOH, 60 % de CO_2, velocidad de flujo: 50 ml/min, concentración: 13.2 mg/ml en metanol (sin modificador), volumen de inyección: 200 µl, presión: 100 bar, longitud de onda: 250 nm, tiempo de ejecución de 25 minutos. Los tiempos de retención de los enantiómeros se determinaron en función de estas condiciones.

Pico 1 (isómero 1): 4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-1,6-naftiridina-5-carboxamida (5 mg, 17 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 497.18, encontrada 498.2 $(M+1)^+$, Tiempo de retención: 16.67 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.59 (br d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 2.52 (br dd, *J* = 14.2, 4.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.79 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 5H), 0.99 - 0.86 (m, 1H), 0.13 (app. q, *J* = 3.6 Hz, 1H), faltan dos protones lábiles ($CONH_2$).

Pico 2 (isómero 2): 4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-1,6-naftiridina-5-carboxamida (19 mg, 67 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 497,18, encontrada 498.2 $(M+1)^+$.; Tiempo de retención: 18.65 minutos.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 0.70 - 0.58 (m, 1H), 0.49 (app. q, *J* = 4.1 Hz, 1H), faltan dos protones lábiles ($CONH_2$).

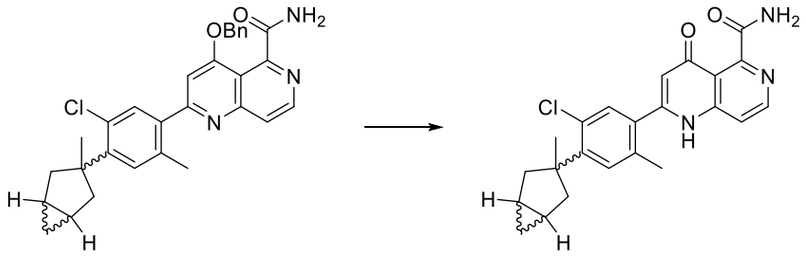
Etapa 3a: 2-(5-cloro-2-metil-4-(3-metilbiciclo[3.1.0]hexan-3-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (362)



Una solución de 4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-1,6-naftiridina-5-carboxamida (isómero 1, 16 mg, 0.0317 mmol) en metanol desgasificado (1.6 ml) se trató con paladio sobre carbono (6.4 mg, 5 % p/p, 0.003 mmol) y luego se colocó en una atmósfera de gas hidrógeno y se agitó durante 40 minutos.. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol (aproximadamente 5 ml). El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por

cromatografía de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de 5-100 % de MeCN en agua (ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar 2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (362, 8 mg, 61 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 407.1401, encontrada 408.1 $(M+1)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.53 (br d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.29 (br s, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 0.69 - 0.60 (m, 1H), 0.49 (app. q, *J* = 3.9 Hz, 1H).

Etapa 3b: 2-(5-cloro-2-metil-4-(3-metilbiciclo[3.1.0]hexan-3-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (363)

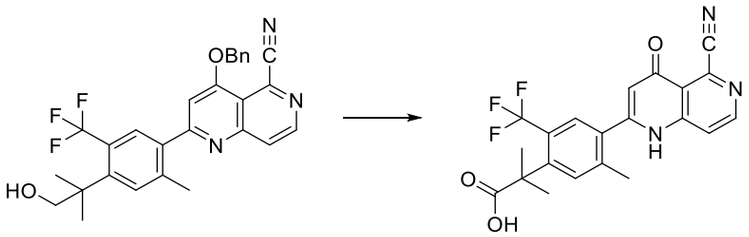


4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-1,6-naftiridina-5-carboxamida (isómero 2, 5 mg, 0.009 mmol) en metanol desgasificado (0.5 ml) se trató con paladio sobre carbono (2 mg, 5 % p/p, 939 nmmol) y luego se colocó a una atmósfera de gas hidrógeno y se agitó durante 35 minutos. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con metanol (aproximadamente 2 ml). El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de 5-100 % de MeCN en agua (ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar 2-[5-cloro-2-metil-4-(3-metil-3-biciclo[3.1.0]hexanil)fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (363, 2.1 mg, 54 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 407.1401, encontrada 408.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.53 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.77 (br d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 5H), 1.00 - 0.85 (m, 1H), 0.17 - 0.05 (m, 1H).

Ejemplo 59

Ácido 2-[4-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanoico (364)

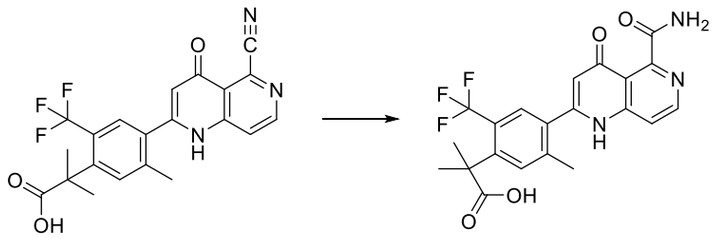
Etapa 1: Ácido 2-[4-(5-ciano-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanoico



Una solución de 4-benciloxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (28 mg, 0.05 mmol) en acetona (2 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió el reactivo Jones (120 µl de 2 M, 0.24 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y

luego 26 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió entonces hasta 0 °C y se inactivó con isopropanol (5 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el ácido 2-[4-(5-ciano-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanoico (28 mg, 84 %). ESI-MS *m/z* calc. 415.11, encontrada 416.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.48 (br s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), (un protón faltante, protón lábil).^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -74.11 (br s, 3F).

Etapa 2: Ácido 2-[4-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanoico (364)

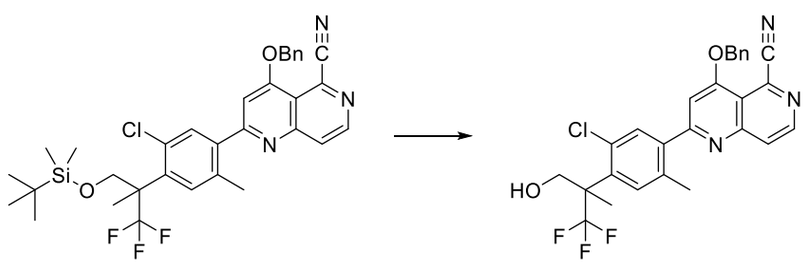


El ácido 2-[4-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-2-il)-5-metil-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-propanoico (364, 9.4 mg, 45 %) se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 4, Método D (Etapa 2) como un sólido color canela. ESI-MS *m/z* calc. 433.12, encontrada 434.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 6.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -53.24 (s, 3F).

Ejemplo 60

rel-(R)-2-(5-cloro-2-metil-4-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (365) y *rel*-(S)-2-(5-cloro-2-metil-4-(1,1,1-trifluoro-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (366)

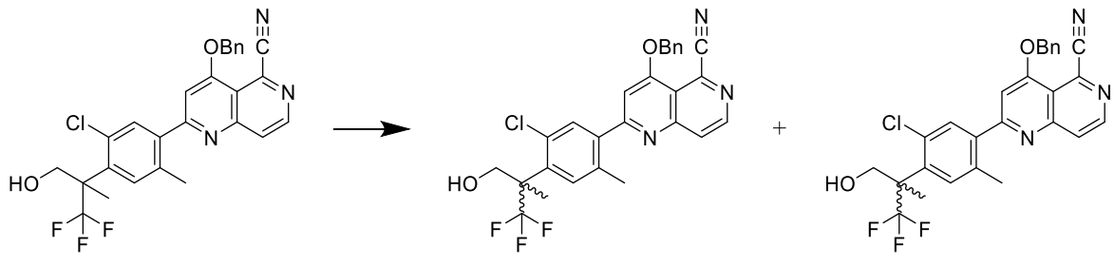
Etapa 1: *rac*-4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo



Se añadió una solución de TBAF en THF (0.35 ml de 1 M, 0.35 mmol) a una solución de 4-benciloxi-2-[4-[1-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oximetil]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]-5-cloro-2-metil-fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo en (175 mg, 0.28 mmol) en THF (2.8 ml) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con

agua (20 ml), cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *rac*-4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (151 mg). ESI-MS *m/z* calc. 511.12, encontrada 512.2 $(M+1)^+$.

Etapa 2: Separación SFC: 4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo

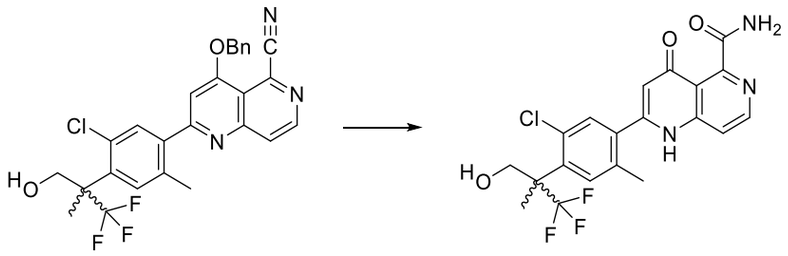


rac-4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo se sometió a separación SFC mediante el uso de Phenomenex Lux Column Amylose 1 (250 x 30 mm), columna de 5 µM a 40 °C, eluyente: 40 % de MeOH, 60 % de CO2, velocidad de flujo: 100 ml/min, concentración: 3 mg/ml en metanol (sin modificador), volumen de inyección: 2000 µl, presión: 100 bar, longitud de onda: 220 nm. Los tiempos de retención de los enantiómeros se determinaron mediante SFC mediante el uso de la columna de amilosa 1 (30 x 250 mm, 5 um, 40 °C, fase móvil isocrática de 40 % de MeOH, velocidad de flujo 3 mg/min, tiempo de ejecución de 9 min).

Pico 1 (enantiómero 1): *rel*-(R)-4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (59 mg, 41 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 511.1274, encontrada 512.2 $(M+1)^+$.; Tiempo de retención: 4.43 minutos.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.69 (dd, *J* = 12.2, 6.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -70.56 (s, 3F). 99.9 % ee.

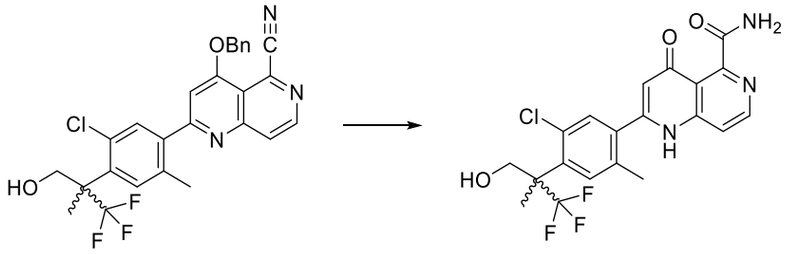
Pico 2 (enantiómero 2): *rel*-(S)-4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (67 mg, 47 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 511.1274, encontrada 512.2 $(M+1)^+$; Tiempo de retención: 5.99 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.69 (dd, *J* = 12.2, 6.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.66 - 1.61 (m, 1H). ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -70.56 (s, 3F). 99.7% ee.

Etapa 3a: *rel*-(R)-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (365)



rel-(R)-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (365) se preparó a partir de 4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (Ejemplo 60, Etapa 2, Pico 1) mediante el uso del procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 4 (Método D, Etapa 2). ESI-MS *m/z* calc. 439.0911, encontrada 440.1 $(M+1)^+$. 99.9 % ee.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (br s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.44 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 10.8, 4.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -69.55 (s, 3F).

Etapa 3b: *rel*-(S)-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (366)

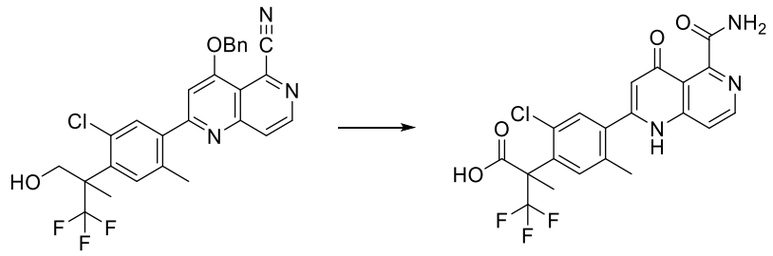


rel-(S)-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (366) se preparó a partir de 4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (Ejemplo 60, Etapa 2, Pico 2), Ejemplo mediante el uso del procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 4 (Método D, Etapa 2). ESI-MS *m/z* calc. 439.0911, encontrada 440.1 $(M+1)^+$. 99.9 % ee. .^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (br s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.44 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.31 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.80 (s, 3H).^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -69.55 (s, 3F).

Ejemplo 61

Ácido rac-2-[4-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-2-il)-2-cloro-5-metil-fenil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanoico (367)

Etapa 1: ácido *rac*-2-[4-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-2-il)-2-cloro-5-metil-fenil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanoico (367)

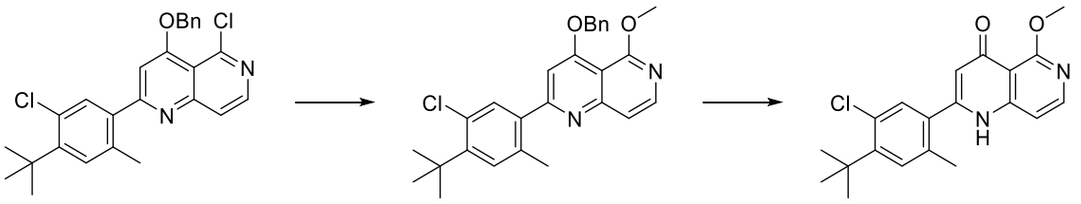


El ácido *rac*-2-[4-(5-carbamoil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-2-il)-2-cloro-5-metil-fenil]-3,3,3-trifluoro-2-metil-propanoico (367, 11.2 mg, 19 %) se preparó a partir de 4-benciloxi-2-[5-cloro-2-metil-4-[2,2,2-trifluoro-1-(hidroximetil)-1-metil-etil]fenil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo mediante el uso del procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 59 (Etapa 1 y Etapa 2) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 453.07, encontrada 454.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.77 (br s, 1H), 12.05 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 6.18 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.89 (br s, 3H).^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -68.89 (br s, 3F).

Ejemplo 62

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (368)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (368)

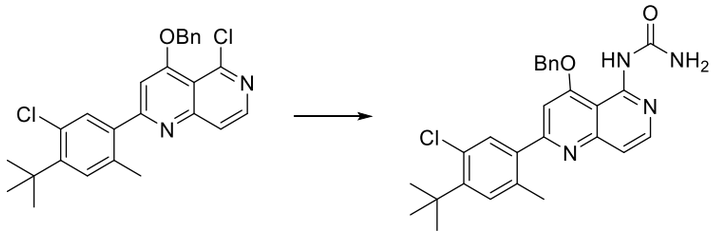


2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-metoxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (368) se preparó a partir de 4-(benciloxi)-2-(4-(*terc*-butil)-5-cloro-2-metilfenil)-5-cloro-1,6-naftiridina mediante el uso de un procedimiento análogo al Ejemplo 11 (Etapa 1 y Etapa 2). ESI-MS *m/z* calc. 356.13, encontrada 357.40 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

Ejemplo 63

[2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-nafitridin-5-il]urea (369)

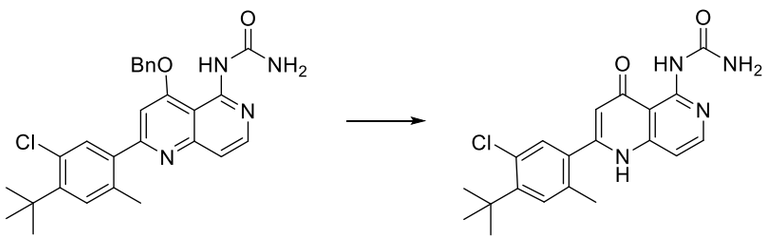
Etapa 1: [4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-1,6-naftiridin-5-il]urea



Un vial de microondas se cargó con urea (30 mg, 0.5 mmol) y dioxano anhidro (4 ml) y la suspensión se roció con nitrógeno-gas durante 5 minutos. A esta suspensión se añadió entonces secuencialmente carbonato de cesio (200 mg, 0.61 mmol), Xantphos (20 mg, 0.035 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.005 mmol). La mezcla resultante se roció nuevamente con nitrógeno-gas durante 5 minutos y se calentó a 30 °C durante 30 min (formación precomplejo). A esta mezcla de reacción a 30 °C se añadió 4-

benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina (150 mg, 0.33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante toda la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó a fondo con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 70 % en hexanos para obtener [4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-1,6-naftiridina-5-il]urea (84 mg, 53 %) ESI-MS *m/z* calc. 474.18, encontrada 475.5 $(M+1)^+$.

Etapa 2: [2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]urea (369)

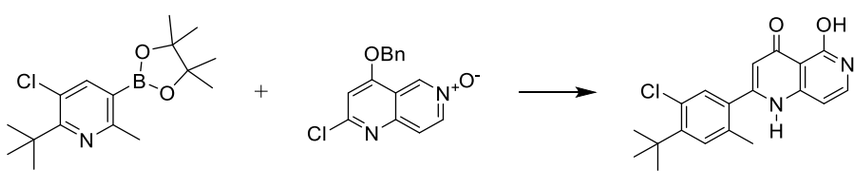


[4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-1,6-naftiridin-5-il]urea (80 mg, 0.17 mmol) se recogió en tolueno (700 µl) y se añadió TFA (450 µl) (se vuelve amarillo). La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C durante 1 hora. El solvente se evaporó, y el material crudo se recogió en DCM (10 ml) y se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 a 5 % de MeOH en DCM dio [2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]urea (369, 25 mg, 39 %). ESI-MS *m/z* calc. 384.13, encontrada 385.5 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (s, 1H), 12.16 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

Ejemplo 64

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (370)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (370)

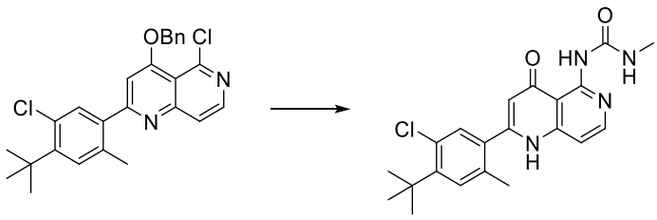


2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-hidroxi-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (370) se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 10 (Etapa 1 y 2), a partir de 4-benciloxi-2-cloro-6-óxido-1,6-naftiridin-6-io. ESI-MS *m/z* calc. 342.11, encontrada 343.32 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.77 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

Ejemplo 65

1-[2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]-3-metil-urea (371)

Etapa 1: 1-[2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]-3-metil-urea (371)

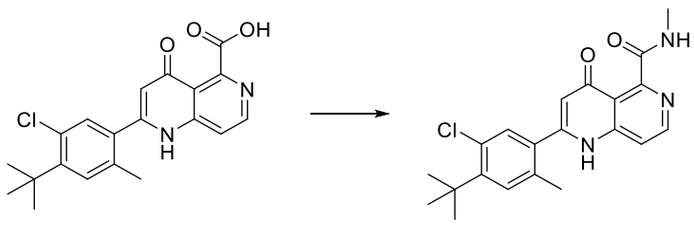


1-[2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]-3-metil-urea (371) puede prepararse mediante el uso de metilurea, mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 63 (Etapa 1 y Etapa 2). ESI-MS *m/z* calc. 398.15, encontrada 399.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 9.46 (q, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.82 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

Ejemplo 66

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-*N*-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (372)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-*N*-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (372)

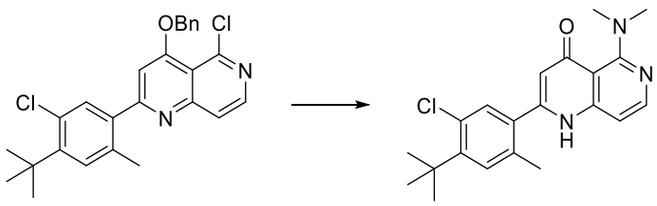


2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-*N*-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (372) se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 25 (Etapa 2), mediante el uso del ácido 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxílico. ESI-MS *m/z* calc. 383,14, encontrada 384,42 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). (Protón *N*-H intercambiable en metanol).

Ejemplo 67

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(dimetilamino)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (373)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(dimetilamino)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (373)



N-metilmetanamina (sal de clorhidrato) (11 µl, 0.13 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se añadió hidruro de sodio (3 mg de 60 % p/p, 0,075 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción agitada se añadió 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina (19.1 mg, 0.04 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 30 minutos y se inactivó con metanol. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa con el uso de 1 a 100 % de ACN en agua que contenía ácido clorhídrico de 5 mM dio 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-*N,N*-

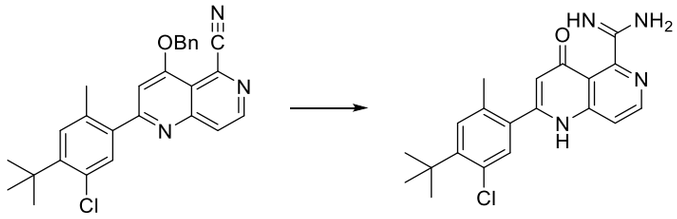
dimetil-1,6-naftiridin-5-amina como un sólido transparente incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 459.20, encontrada 460.58 $(M+1)^+$.

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(dimetilamino)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (374) se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 4 (Método C, Etapa 2), a partir de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-*N,N*-dimetil-1,6-naftiridin-5-amina. ESI-MS *m/z* calc. 369.1608, encontrada 370.391 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

Ejemplo 68

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-nafitridin-5-carboxamida (374)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamidina (374)

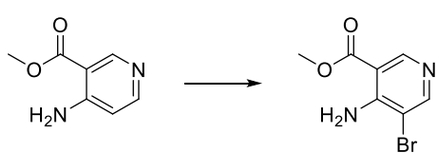


Un vial de microondas cargado con 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (50 mg, 0.11 mmol) y tolueno (1.5 ml) se desgasificó al vacío y se rellenó con nitrógeno. A esto se le añadió [amino(cloro)alumanil]metano (1 ml de 0.67 m, 0.67 mmol) en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto se estrelló, que se filtró, se disolvió en DMSO y se purificó por cromatografía en columna de fase inversa mediante el uso de 0 a 99 % de ACN en agua (modificador de HCl) para obtener 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamidina (sal de clorhidrato) (374, 10.5 mg, 23 %). ESI-MS *m/z* calc. 368.14, encontrada 370.3 $(M+2)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 9.09 (s, 2H), 8.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

Ejemplo 69

Ácido 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-3-carboxílico (375), 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (376), y 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxo-1H-1,6-naftiridina-5-carboxamida (377)

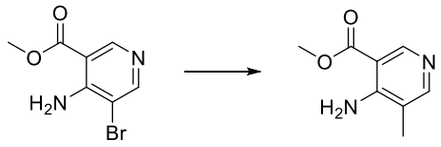
Etapa 1: 4-amino-5-bromo-piridina-3-carboxilato de metilo



Se calentó una mezcla de 4-aminopiridina-3-carboxilato de metilo (17.52 g, 115.15 mmol) en AcOH (150 ml) y agua (150 ml) a 75 °C hasta que se aclaró. La temperatura se redujo a 50 °C y se añadió bromo (62 g, 20 ml, 388 mmol) gota a gota. La reacción se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se colocó en un baño de hielo. El

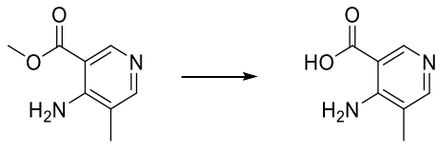
sólido rojo se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para obtener 4-amino-5-bromo-piridina-3-carboxilato de metilo (iones de bromuro (1)) (35.12 g, 96 %) ^{1}H-NMR (400 MHz,DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.00 - 8.30 (m, 2H).

Etapa 2: 4-amino-5-metil-piridina-3-carboxilato



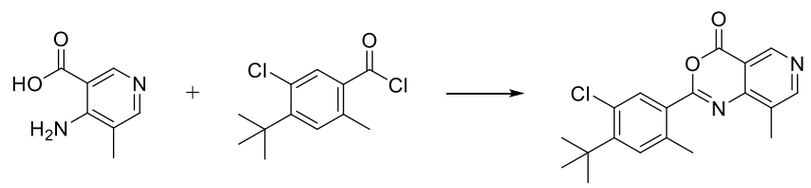
A una mezcla de 4-amino-5-bromo-piridina-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0.82 mmol) y 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (435 mg, 485 µl, 3.5 mmol) en dioxano (2.2 ml) y agua (0.22 ml) se añadió carbonato de sodio (412 mg, 3.9 mmol). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 10 minutos y se añadió Pd(dppf)Cl_2 DCM (71 mg, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 4 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (25 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-amino-5-metil-piridina-3-carboxilato de metilo (149 mg, 83 %) como sólido marrón. ESI-MS *m/z* calc. 166.07, encontrada 167.1 $(M+1)^+$.

Etapa 3: ácido 4-amino-5-metil-piridina-3-carboxílico



A una solución de 4-amino-5-metil-piridina-3-carboxilato de metilo (2 g, 10.40 mmol) en THF (20 ml), MeOH (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (654 mg, 15.59 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron *al vacío* y el pH del residuo se ajustó a 4-5 mediante el uso de HCl 2N. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (20 ml) y se secó con alto vacío para obtener ácido 4-amino-5-metil-piridina-3-carboxílico (1.13 g, 68 %) como sólido marrón. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 2.04 (s, 3H). 1H no observada.

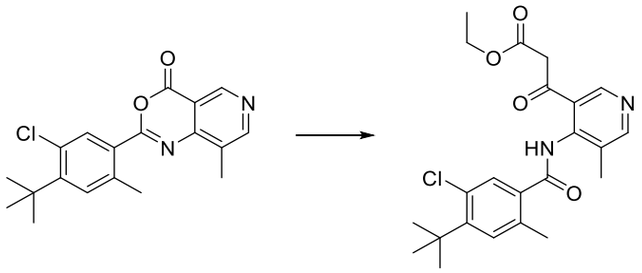
Etapa 4: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-pirido[4,3-d][1,3]oxacin-4-ona



Una mezcla de ácido 4-amino-5-metil-piridina-3-carboxílico (1.1 g, 6.87 mmol) y piridina (30 ml) se calentó a 60 °C hasta que se hizo homogénea. Se añadió cloruro de 4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-benzoil (1.95 g, 7.56 mmol) y se continuó agitando durante 16 horas. Al enfriarse a temperatura ambiente, se añadió agua (25 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C (agua helada). El precipitado marrón resultante se recogió por filtración, se enjuagó con agua (5 ml) y se secó para dar 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-pirido[4,3-d][1,3]oxacin-4-ona (1.1 g, 46 %). ESI-MS *m/z* calc. 342.1135, encontrada 343.14 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.86 (s, 1H),

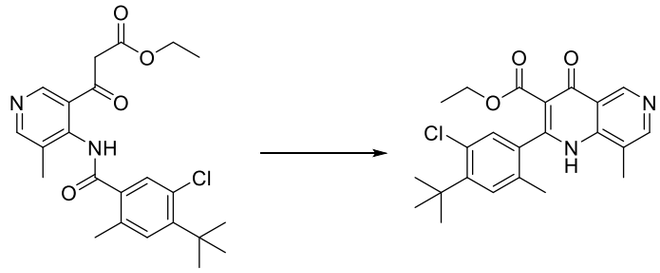
7.91 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). 3H probablemente se superpuso con el pico de agua.

Etapa 5: 3-[4-[(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-benzoil)amino]-5-metil-3-piridil]-3-oxo-propanoato de etilo



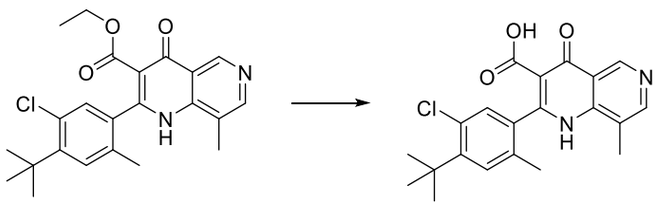
Se añadió una mezcla de THF (25 ml) y diisopropilamina (722 mg, 1 ml, 7.13 mmol) a -78 °C y *n*-BuLi en hexanos (2.8 ml de 2.5 M, 7 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 20 minutos, se añadió acetato de etilo (631.40 mg, 0.7 ml, 7.16 mmol) y se continuó agitando durante 5 minutos. Se añadió 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-pirido[4,3-d][1,3]oxacin-4-ona (500 mg, 1.43 mmol) y después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Se añadió 1N NaOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió en salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na2SO4, se filtró y se concentró para dar 3-[4-[(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-benzoil)amino]-5-metil-3-piridilo]-3-oxopropanoato (570 mg, 83 %). ESI-MS *m/z* calc. 430.16, encontrada 431.22 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.90 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 15.1 Hz, 9H), 1.14-1.06 (m, 3H).

Etapa 6: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-3-carboxilato



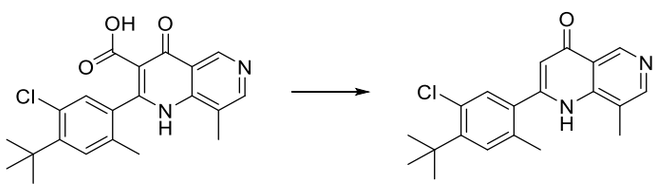
Una suspensión de 3-[4-[(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-benzoil)amino]-5-metil-3-piridil]-3-oxopropanoato (530 mg, 1.1 mmol) en AcOH (20 ml) se calentó a 90 °C durante 4 horas. En el enfriamiento, la mezcla se concentró al vacío para dar 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-3-carboxilato de etilo (450 mg, 91 %). ESI-MS *m/z* calc. 412.15, encontrada 413.22 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.57-2.50 (m, 3H), 2.22 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Etapa 7: ácido 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-3-carboxílico (375)



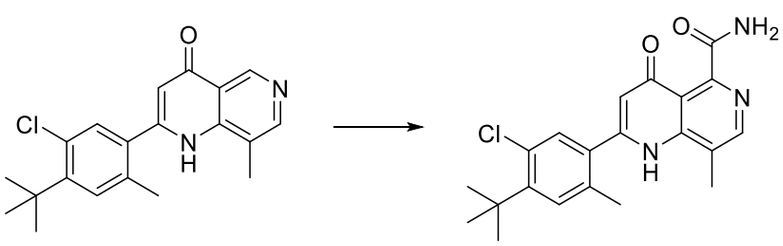
A 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-3-carboxilato (350 mg, 0.78 mmol) en agua (9 ml) se añadió ácido clorhídrico (37 % en agua) (109.38 g, 3 ml de 37 % p/p, 1.11 mol) y la solución resultante se calentó a 90 °C durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico adicional (218.76 g, 6 ml de 37 % p/p, 2.22 mol) y la mezcla se agitó a 105 °C durante otras 2 horas. En el enfriamiento, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 5 ml) y se secó para dar ácido 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-3-carboxílico (375, 247 mg, 78 %). ESI-MS *m/z* calc. 384.1241, encontrada 385.16 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.47 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). No se han observado H intercambiables (2H).

Etapa 8: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (376)



Se calentó Dowtherm A (2 ml) a 250 °C y a esto se añadió el ácido 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-3-carboxílico (140 mg, 0,3437 mmol) en porciones (evolución inmediata del gas) y se agitó durante 10 minutos. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con heptano (10 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano (2 ml) y se secó para dar 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (376, 100 mg, 82 %). ESI-MS *m/z* calc. 340.1342, encontrada 341.15 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.25 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). 1H no observada.

Etapa 9: 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxo-1H-1,6-naftiridina-5-carboxamida (377)



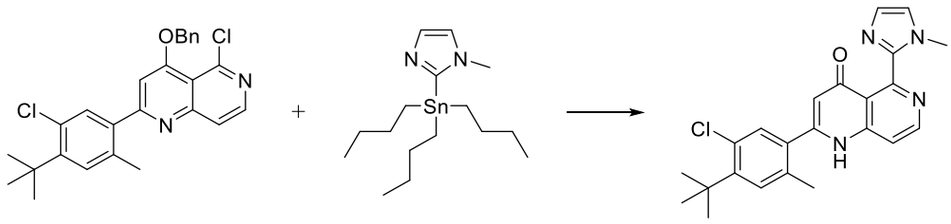
Una solución de 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-1H-1,6-naftiridin-4-ona (60 mg, 0.17 mmol) en formamida (3 ml) se calentó a 80 °C. Se añadió persulfato de potasio (98 mg, 0.36 mmol) en porciones durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se agitó durante 30 minutos a 80 °C. Al enfriarse, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de 10-70 % de MeCN en H_2O que contiene cada una hidróxido de amonio al 0.1 % para dar 2-(4-terc-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-8-metil-4-oxi-1H-1,6-naftiridina-5-carboxamida (377, 15 mg, 23 %). ESI-MS m/z calc. 383.14, encontrada 384.19 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

Ejemplo 70

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1-metilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (378)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1-metilimidazol-2-ili)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (378)



Una solución de $Pd(PPh_3)_4$ (13.1 mg, 0.01 mmol) y 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina (50 mg, 0.11 mmol) en tolueno (0.5 ml) se roció con nitrógeno durante 3 minutos. Se añadió una solución de tributil-(1-metilimidazol-2-il)estannano (49 mg, 0.13 mmol) en tolueno (0.8 ml) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas, se concentró a presión reducida, se diluyó con DMSO (2 ml), se filtró y se purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de 1-99 % de MeCN en agua (modificador de HCl) para dar 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1-metilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (sal de clorhidrato) (378, 2.5 mg, 43 %). ESI-MS *m/z* calc. 406.15, encontrada 407.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el uso de la ruta mostrada en el Ejemplo 70, mediante el uso de los estananos heterocíclicos apropiados. El acoplamiento de Stille seguido de desprotección proporcionó los siguientes compuestos.

Tabla 6.

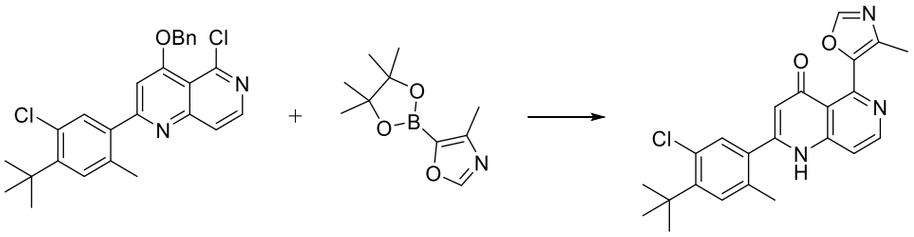
Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1]$^+$	NMR (desplazamientos en ppm)
379	2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-5-(1-metilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	407.15 408	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.61 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).
380	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-oxazol-2-il-1*H*-quinolin-4-ona	392.13 393.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.49 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1]$^+$	NMR (desplazamientos en ppm)
381	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(5-cloro-1-metil-imidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	440.12 441.6	-
382	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	403.15 404.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.93-8.87 (m, 1H), 8.84 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).
383	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(3-metil-2-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	417.16 418.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.75 - 8.69 (m, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
384	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-pirazin-2-il-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	404.14 405.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.23 (s, 1H), 8.72 - 8.61 (m, 4H), 7.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).
385	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(6-metil-2-piridil)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	417.16 418.65	

Ejemplo 71

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (386)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (386)



Un vial de microondas cargado con 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina (20 mg, 0.04 mmol), 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)oxazol (12.3 mg, 0.06 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg, 0.007 mmol) y carbonato de sodio (18 mg, 0.17 mmol) se purgó con nitrógeno. 1,4-dioxano (400 µl) y agua (40 µl) se añadió seguido de rociado con hidrógeno (burbujeo por jeringa) durante 10 minutos. El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó y calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con DMSO (500 ul), se filtró y se purificó por cromatografía en columna preparativa de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de 1 a 99 % de MeCN en agua (modificador de HCl) para dar el bencilo intermediario, que se disolvió en etanol (400 µl) y luego se añadió mediante una jeringa a un tubo sellado que contenía 10 % de paladio sobre carbono (9 mg, 0.008 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno molecular (globo) durante 30 minutos y se filtró sobre un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C_{18}) con el uso de 1 a 99 % de MeCN en agua (modificador de HCl) proporcionó 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(4-metiloxazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (386, 2.2 mg, 12 %). ESI-MS *m/z* calc. 407.14, encontrada 408.2 $(M+1)^+$. ^{1}H

NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el uso de la ruta mostrada en el Ejemplo 71, mediante el uso de los estananos heterocíclicos boronatos. El acoplamiento de Suzuki seguido de desprotección proporcionó los siguientes compuestos.

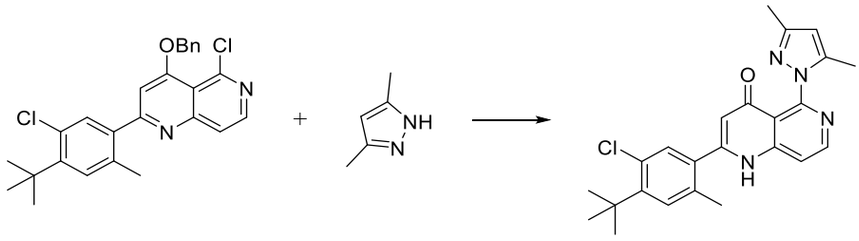
Tabla 7

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
387	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(4-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	406.16 407.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).
388	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1,5-dimetiltriazol-4-il) -1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	421.17 422.55	
389	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2,4-dimetiloxazol-5-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	421.16 422.33	-
390	5-[2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-il]-4-metil-oxazol-2-carboxilato de etilo	479.16 480.66	-
391	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2,5-dimetiltiazol-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	437.13 438.29	-
392	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-[1-(trifluorometil)pirazol-3-il]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	460.13 461.46	-

Ejemplo 72

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (393)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (393)



Una solución de 3,5-dimetil-1*H*-pirazol (4 mg, 0.035 mmol), 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina (10 mg, 0.02 mmol) y Cs_2CO_3 (25 mg, 0.07 mmol) en DMSO (0.5 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C_{18}) con el uso de 1-99 % de MeCN en agua (modificador de HCl) proporcionó el bencilo intermediario, que se recogió en tolueno (0.5 ml) y se trató con TFA (500 µl). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas y se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C_{18}) con el uso de 1 a 99 % de MeCN en agua (modificador de HCl) proporcionó 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (393, 5.4 mg, 58 %). ESI-MS *m/z* calc. 420.17, encontrada 421.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H),

7.84 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el uso de la ruta mostrada en el Ejemplo 72, mediante el uso de los heterocíclicos apropiados. La reacción SNAr seguida de desprotección proporcionó los siguientes compuestos.

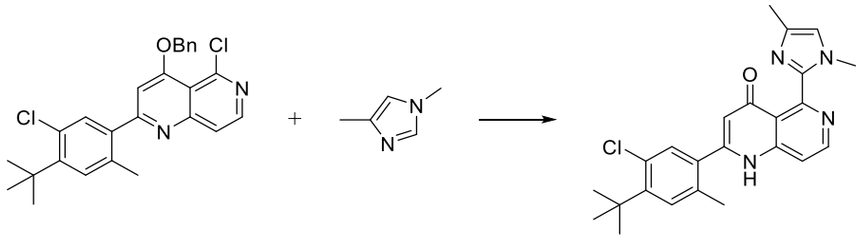
Tabla 8.

Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
394	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-[5-(trifluorometil)pirazol-1-il]-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	460.13 461.3	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).
395	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(5-metilpirazol-1-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	406.16 407.2	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.54 (app s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

Ejemplo 73

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metl-fenil)-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (396)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metl-fenil)-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (396)



Una solución de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-cloro-1,6-naftiridina (72 mg, 0.16 mmol), dicloropaladio trifenilfosfano (44 mg, 0.06 mmol), Cs_2CO_3 (76 mg, 0.23 mmol), CuI (1.7 mg, 0.009 mmol), y 1,4-dimetilamidazol (10 mg, 0.1 mmol) en dioxano (1.5 ml) se roció con nitrógeno durante 5 minutos y luego se agitó a 100 °C durante 16h. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C_{18}) con el uso de 1-99 % de MeCN en agua (modificador de HCl) proporcionó el bencilo intermediario, que se recogió con tolueno (0.5 ml) y TFA (500 µl) y se calentó a 70 °C durante 3 horas. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C_{18}) con el uso de 1 a 99 % de MeCN en agua (modificador de HCl) proporcionó 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (sal de clorhidrato) (396, 2.4 mg, 5 %). ESI-MS *m/z* calc. 420.17, encontrada 421.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.42 (d, *J*= 1.0 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el uso de la ruta mostrada en el Ejemplo 73, mediante el uso de los heterocíclicos apropiados. La activación C-H seguida de desprotección proporcionó los siguientes compuestos.

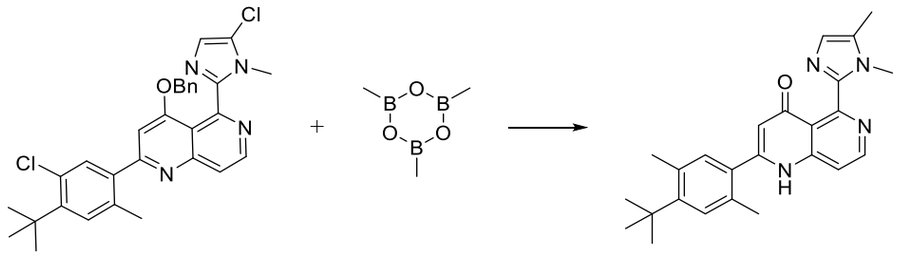
Tabla 9.

Tabla 8.Comp. No.	Nombre del compuesto	LC/MS (*m/z* calc.), Encontrada M+1	NMR (desplazamientos en ppm)
397	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	407.15 408.64	
398	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(5-cloro-2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	441.11 442.37	
399	2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-(5-cloro-2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	421.17 422.45	
400	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(4,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	421.17 422.64	
401	2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	421.17 422.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).
402	2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-5-(2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	408.15 409.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.73 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).
403	2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-5-(1,4-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	474.14 475.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.66 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 1H), 7.82 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 3H), 2.72 - 2.55 (m, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 3H), 1.81 (s, 6H).
404	2-[5-cloro-2-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)fenil]-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	475.14 476.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 6H), 1.80 (s, 6H).
405	2-(6-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-3-piridil)-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	422.16 423.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.31 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).
406	2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1-metilimidazo[4,5-b]piridin-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona	457.17 458.38	

Ejemplo 74

2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-(1,5-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (407)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-(1,5-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (407)

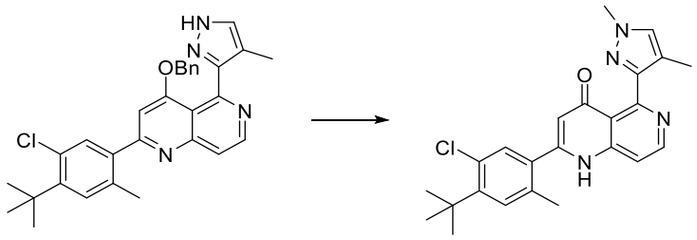


Una solución de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(5-cloro-1-metil-imidazol-2-il)-1,6-naftiridina (18 mg, 0.03 mmol), K_2CO_3 (15 mg, 0.11 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (30 µl, 0.21 mmol), y RuPhos Pd G3 (9 mg, 0.01 mmol) en dioxano (1 ml) se roció con nitrógeno durante 5 minutos y luego se agitó a 90 °C durante 60 minutos. La purificación mediante HPLC de fase inversa (C_{18}) con el uso de 1 a 99 % de MeCN en agua (modificador de HCl) proporcionó 2-(4-*terc*-butil-2,5-dimetil-fenil)-5-(1,5-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (sal de clorhidrato) (407, 2.7 mg, 18 %). ESI-MS *m/z* calc. 400.22, encontrada 401.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*= 1.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 75

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1,4-dimetilpirazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (408)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1,4-dimetilpirazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (408)

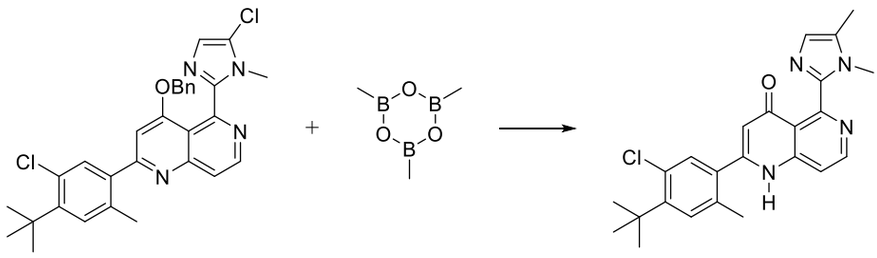


Una mezcla de DMF (1 ml) de NaH (1.7 mg, 0.04250 mmol) se trató con 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(4-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,6-naftiridina (11 mg, 0.02 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió iodometano (1.4 µl, 0.02249 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (C_{18}) con el uso de 1-99 % de MeCN en agua (modificador de HCl) para dar el bencilo intermediario, que se recogió con tolueno (0.5 ml) y TFA (500 µl) y se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa (C_{18}) con el uso de 1 a 99 % de MeCN en agua (modificador de HCl) para obtener 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1,4-dimetilpirazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (sal de clorhidrato) (408, 9.4 mg, 91 %). ESI-MS m/z calc. 420.17, encontrada 421.2 (M+1)+. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.37 (s, 1H), 8.58 (d, J= 6.2 Hz, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

Ejemplo 76

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metl-fenil)-5-(1,5-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (409)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metl-fenil)-5-(1,5-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (409)

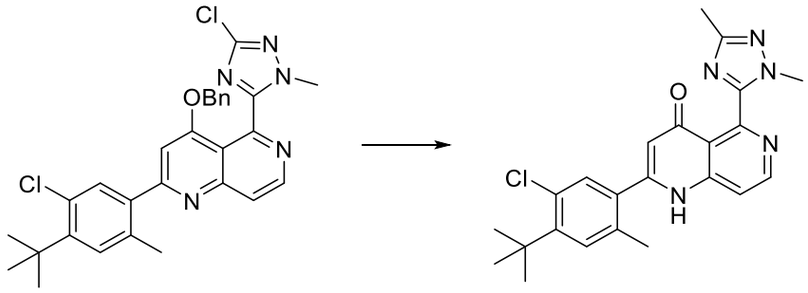


2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(1,5-dimetilimidazol-2-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (409) se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 74 (Etapa 1) mediante el uso de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(5-cloro-1-metil-imidazol-2-il)-1,6-naftiridina, seguido por desprotección mediante el uso de Pd/C de ser necesario. ESI-MS *m/z* calc. 420.17, encontrada 421.732 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 1.52 (s, 9H).

Ejemplo 77

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (410)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (410)

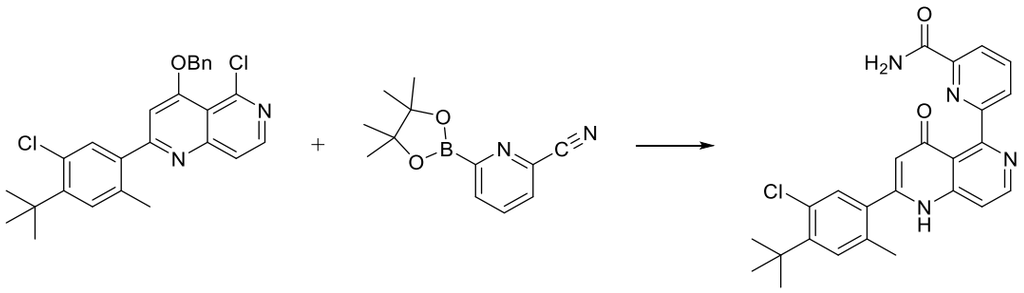


2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (410) se preparó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 74 (Etapa 1), mediante el uso de 4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)--5-(5-cloro-2-metil-1,2,4-triazol-3-il)-1,6-naftiridina, seguido de desprotección mediante el uso de Pd/C si es necesario. ESI-MS *m/z* calc. 421.17, encontrada 422.612 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

Ejemplo 78

6-[2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]piridina-2-carboxamida (411)

Etapa 1: 6-[2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]piridina-2-carboxamida (411)

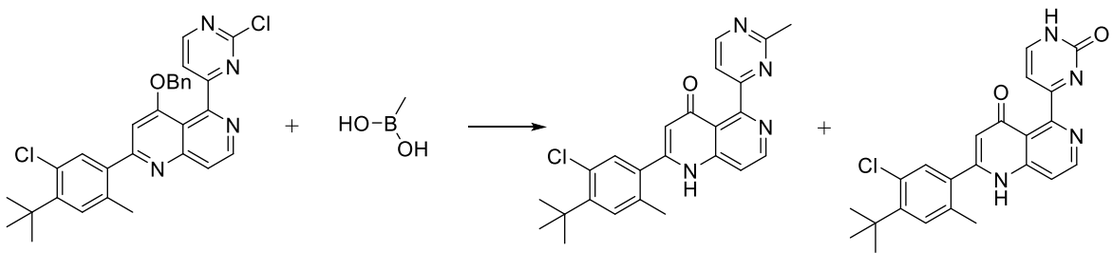


6-[4-benciloxi-2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-1,6-naftiridina-5-il]piridina-2-carbonitrilo (411) se sintetizó mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 71, mediante el uso de 6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carbonitrilo. ESI-MS *m/z* calc. 518.18, encontrada 519.622 $(M+1)^+$. Se disolvió en tolueno (3 ml) y se añadió TFA (2 ml) y se agitó a 50 °C durante 16 horas. La purificación por cromatografía de fase inversa a alta presión mediante el uso de entre 1 y 100 % de ACN en agua que contenía clorhídrico a 5 mM dio 6-[2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridin-5-il]piridina-2-carboxamida (412, 10.2 mg, 25 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 446.15, encontrada 447.319 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 8.02 (app t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

Ejemplo 79

2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (412) y 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2-oxo-1*H*-pirimidin-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (413)

Etapa 1: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (412) y 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2-oxo-1*H*-pirimidin-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (413)

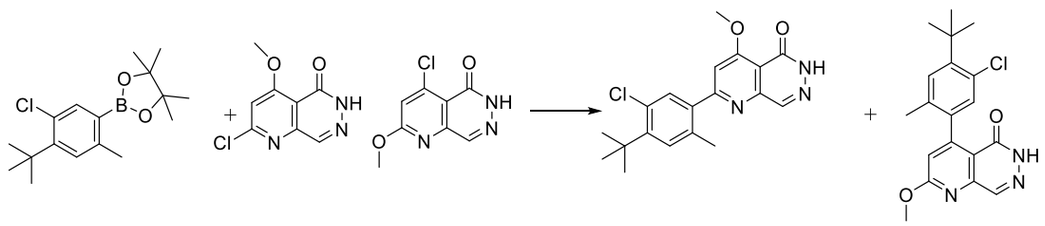


Se preparó 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (sal de clorhidrato) (412) mediante el uso de un procedimiento análogo al encontrado en el Ejemplo 74, mediante el uso de ácido metilborónico, seguido de desprotección mediante el uso de TFA/Tolueno si es necesario. ESI-MS *m/z* calc. 418.15, encontrada 419.58 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). También se aisló 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-(2-oxo-1*H*-pirimidin-4-il)-1*H*-1,6-naftiridin-4-ona (413). ESI-MS *m/z* calc. 420.13, encontrada 421.56 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

Ejemplo 80

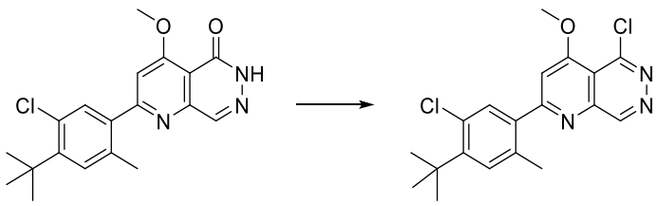
2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-pirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida (414)

Etapa 1: 4-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-2-metoxi-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona



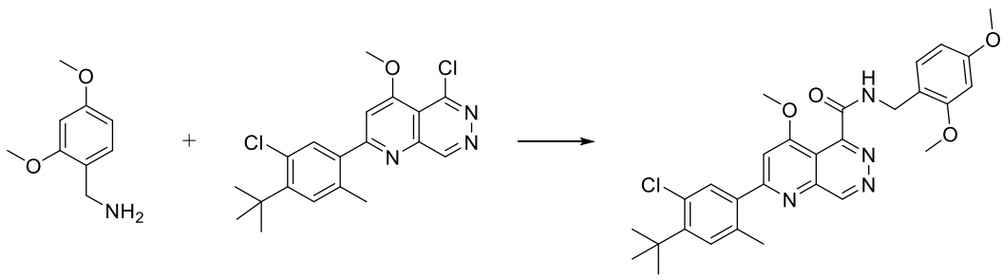
A una solución de 2-cloro-4-metoxi-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona (774 mg, 1.28 mmol) y 4-cloro-2-metoxi-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona (774 mg, 1.28 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se añadió 2-(4-*terc*-butil--5-cloro-2-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (869 mg, 2.81 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2.17 g, 10.22 mmol). La mezcla de reacción se purgó con gas argón durante 5 minutos y luego se añadió $PdCl_2$ (dtbpf) (167 mg, 0.25 mmol). La reacción se calentó a 85 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (300 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 a 100 % en heptano dio 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-metoxi-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona (236 mg, 52 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 357.12, encontrada 358.17 $(M+1)^+$. y 4-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-2-metoxi-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona (100 mg, 22 %). ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 357.12, encontrada 358.17 $(M+1)^+$.

Etapa 2: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-cloro-4-metoxi-pirido[2,3-d]piridazina



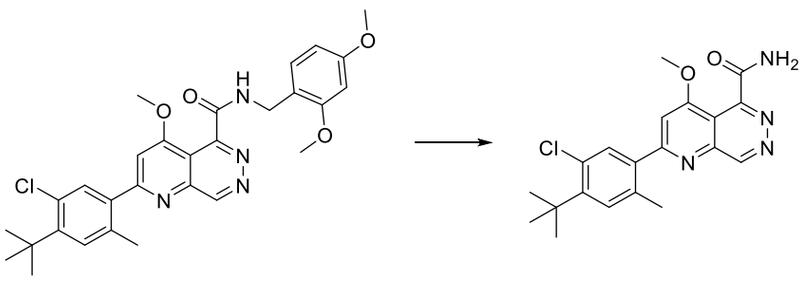
Una mezcla de 4-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-2-metoxi-6*H*-pirido[2,3-d]piridazin-5-ona (100 mg, 0.28 mmol) y oxicloruro de fósforo (8.22 g, 5 ml, 53.64 mmol) se calentó a 100 °C durante 4 horas con una depuradora básica. La reacción se concentró a presión reducida y se agitó con acetato de etilo (80 ml) y solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno sódico (30 ml) hasta que se detuvo la efervescencia. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 4-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-cloro-2-metoxi-pirido[2,3-d]piridazina (84 mg, 53 %). ESI-MS m/z calc. 375.09, encontrada 376.05 $(M+1)^+$.

Etapa 3: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-metoxi-pirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida



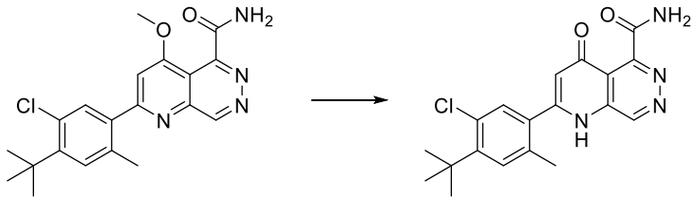
Una mezcla de 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-5-cloro-4-metoxi-pirido[2,3-d]piridazina (911 mg, 0.88 mmol), DIPEA (371 mg, 500 µl, 2.87 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (750 mg, 1 mmol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (780 mg, 4.66 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 80 °C en atmósfera de monóxido de carbono (1 atm) durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se dividió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice con el uso de 0 a 2,5 % de MeOH en DCM, seguido de la cromatografía de fase inversa (C_{18}) con el uso de acetonitrilo de 30-100 % en agua (ácido fórmico al 0.1 %) dio 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-metoxi-pirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida (210 mg, 40 %) como un sólido marrón. ESI-MS m/z calc. 534.20, encontrada 535.29 $(M+1)^+$. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.68 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.81 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.51-6.48 (m, 2H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83-3.80 (m, 9H), 2.37 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

Etapa 4: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-metoxi-pirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida



Una mezcla de 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-4-metoxi-pirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida (210 mg, 0.35 mmol) y TFA (14.8 g, 10 ml, 129.8 mmol) se calentó a 65 °C durante 1 hora. El TFA se eliminó a presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo (300 ml) y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (75 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa (C_{18}) con el uso de acetonitrilo de 25 a 100 % en agua (ácido fórmico al 0.1 %) dio 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-metoxi-pirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida (54 mg, 39 %) como un sólido crema pálido. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.64 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 384.13, encontrada 385.18 $(M+1)^+$.

Etapa 5: 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-pirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida (414)

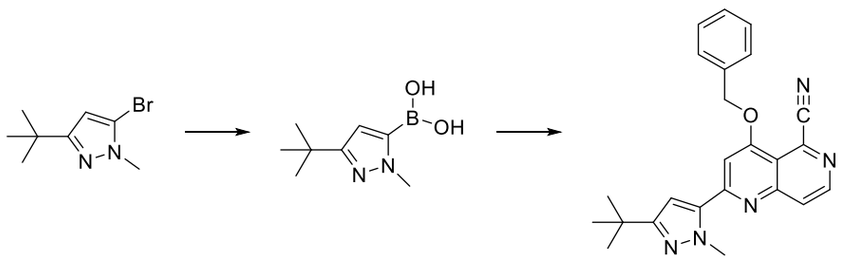


A una mezcla de 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-metoxi-pirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida (45 mg, 0.11 mmol) en DCM (10 ml) se añadió tribromuro de boro en DCM (1.1 ml de 1 M, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 horas y se inactivó vertiendo sobre hielo. Se extrajo la capa acuosa con DCM (200 ml x2). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa (C_{18}) mediante el uso de acetonitrilo de 15 a 70 % en agua (ácido fórmico al 0.1 %), seguido de la cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de MeOH de 0 a 5 % en DCM dio 2-(4-*terc*-butil-5-cloro-2-metil-fenil)-4-oxo-1H-pirido[2,3-d]piridazina-5-carboxamida (414, 8.56 mg, 20 %). ESI-MS m/z calc. 370.12, encontrada 371.15 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.51 (br. s, 1H), 9.39 (br. s, 1H), 8.04 -7.29 (m, 4H), 6.18 (br. s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Ejemplo 81

2-(5-*terc*-butil-4-cloro-2-metil-pirazol-3-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (415)

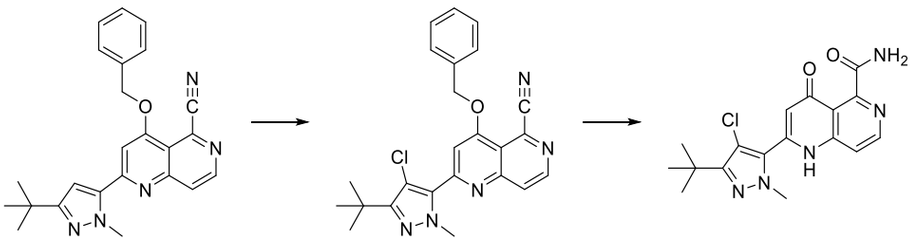
Etapa 1: ácido(5-*terc*-butil-2-metil-pirazol-3-il)borónico y 4-benciloxi-2-(5-*tert*-butil-2-metil-pirazol-3-il)-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo



Una mezcla de 5-bromo-3-*terc*-butil-1-metil-pirazol (509 mg, 2.24 mmol), bis(dipinacolato)diboro (880 mg, 3.36 mmol) y acetato de potasio (732 mg, 7.38 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se hizo burbujas con nitrógeno durante 15 min. Se añadió Pd(dppf)Cl_2 (225 mg, 0.308 mmol) y la mezcla se calentó a 100 ºC durante 30 min. La mezcla se enfrió y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar ácido (5-*terc*-butil-2-metil-pirazol-3-il)borónico que se llevó directamente a la siguiente reacción. ESI-MS *m/z* calc. 182,12, encontrada 183,1 $(M+1)^+$.. El ácido borónico y 4-benciloxi-2-cloro-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (440 mg, 1.49 mmol) se combinaron en dioxano (10 ml) y fosfato de tripotasio acuoso (7 ml de 1 M, 7 mmol) y la mezcla se hizo burbujas con nitrógeno durante 15 min. Se añadió $PdCl_2$ (dtbpf) (290 mg, 0.445 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente en nitrógeno durante 30 min. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (80 g de sílice, 0-60 % de acetato de etilo/hexano durante 50 min) proporcionó 4-benciloxi-2-(5-*terc*-butil-2-metil-

pirazol-3-il)-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (185 mg, 21 %). ESI-MS *m/z* calc. 397.19, encontrada 398.7 $(M+1)^+$.

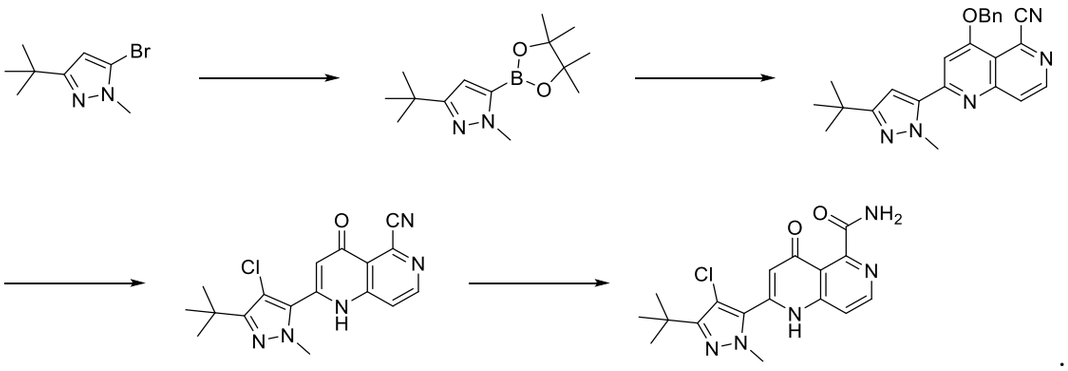
Etapa 2: 4-benciloxi-2-(5-*terc*-butil-4-cloro-2-metil-pirazol-3-il)-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo y 2-(5-*terc*-butil-4-cloro-2-metil-pirazol-3-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (415)



4-Benciloxi-2-(5-*terc*-butil-2-metil-pirazol-3-il)-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (100 mg, 0.252 mmol) y 1-cloropirirolidina-2,5-diona (67 mg, 0.50 mmol) se combinaron en acetonitrilo (5 ml) y se calentaron a 70 ºC en nitrógeno en un vial sellado durante 1 h. Se añadió 1-cloropiriridina-2,5-diona (67 mg, 0.50 mmol) adicional y el calentamiento en nitrógeno continuó durante 16 h. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en TFA (2 ml) y tolueno (2 ml) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (C_{18}, acetonitrilo de 10-99 %/5 mM de HCl) para proporcionar clorhidrato de 2-(5-*terc*-butil-4-cloro-2-metil-pirazol-3-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida (415, 13.7 mg, 14 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 359.11, found 360.3 $(M+1)^+$.

Los siguientes compuestos se sintetizaron mediante el uso de la ruta general mostrada en el esquema general siguiente:

Esquema general



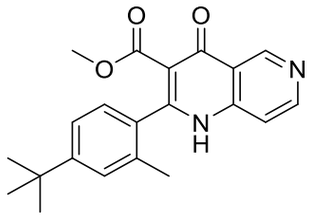
Los boronatos de pirazol se sintetizaron a partir del pirazol alquilado apropiadamente. El acoplamiento Suzuki seguido de la halogenación y/o desprotección/hidrólisis de nitrilo adecuada proporcionó los siguientes compuestos.

Tabla 10

Compuesto núm.	Nombre del compuesto	MW y encontrado $[M+H]^+$	NMR (desplazamientos en ppm)
416	2-(5-*terc*-butil-4-cloro-2-isopropil-pirazol-3-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	387.86; 388.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.23 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 4.62 - 4.24 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).
417	2-(5-*terc*-butil-2-metil-pirazol-3-il)-6-fluoro-1*H*-quinolin-4-ona	299.34; 300.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (dd, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.66 (td, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).
418	2-(5-*terc*-butil-2-metil-pirazol-3-il)-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida	325.37; 326.5	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Ejemplo 82

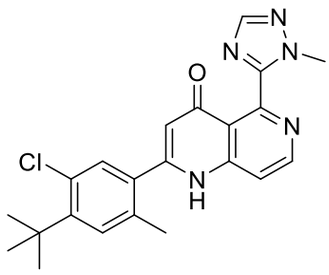
2-(4-(terc-butil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxilato (419)



2-(4-(terc-butil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxilato de metilo (419) se preparó mediante un proceso análogo al encontrado en el Ejemplo 4 (Método C). ESI-MS *m/z* calc. 350.16, encontrada 351 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.40 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

Ejemplo 83

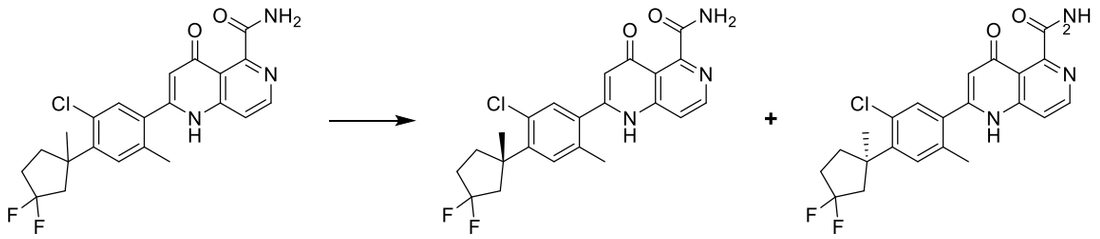
2-(4-(terc-butil)-5-cloro-2-metilfenil)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (420)



2-(4-(terc-butil)-5-cloro-2-metilfenil)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,6-naftiridin-4(1H)-ona (420) se preparó mediante un proceso análogo al encontrado en el Ejemplo 70. ESI-MS *m/z* calc. 407.15, encontrada 408.25 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.40 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

Ejemplo 84

rel-(S)-2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (421) & *rel*-(R)-2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (422)



rac-2-(5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida se preparó mediante un proceso análogo al encontrado en el Ejemplo 4 (Método C). Se sometió a separación SFC mediante el uso de la amilosa 1 de columna Phenomenex Lux (250 x 30 mm), columna de 5 µM a 40 °C, eluyente: 20 % de EtOH (0.1 % DEA), 80 % de CO2, velocidad de flujo: 100 ml/min, concentración: 12 mg/ml en metanol (sin modificador), volumen de inyección: 1,500 µl, presión: 100 bar, longitud de onda: 210 nm. Los tiempos de retención de enantiómeros se determinaron mediante el uso de este método (tiempo de ejecución de 22 min).

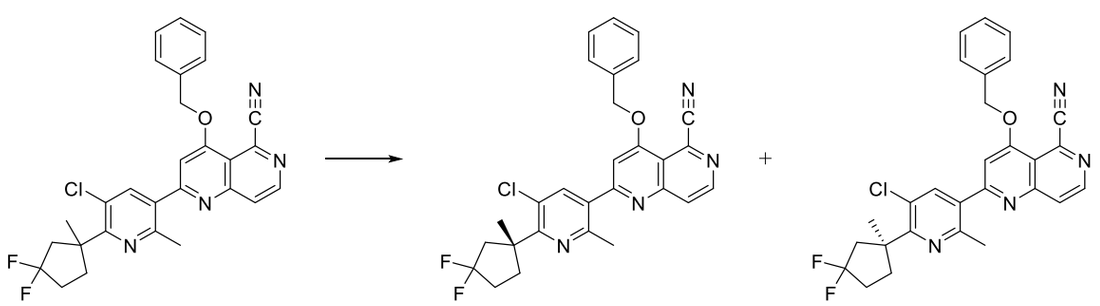
Pico 1 (421): *rel*-(S)-2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridina-5-carboxamida. ESI-MS *m/z* calc. 350.16, encontrada 351 $(M+1)^+$. Tiempo de retención: 9.883. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.51 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 2.83 (td, J = 15.5, 8.6 Hz, 1H), 2.66 - 2.50 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 4H), 1.52 (s, 3H).

Pico 2 (422): *rel*-(R)-2-[5-cloro-4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-fenil]-4-oxo-1*H*-1,6-naftiridinea-5-carboxamida. ESI-MS *m/z* calc. 350.16, encontrada 351 $(M+1)^+$. Tiempo de retención: 12.850. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 15.52 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.14 (br d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.22 (br s, 1H), 2.83 (td, J = 15.2, 8.7 Hz, 1H), 2.66 - 2.50 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.39 - 2.26 (m, 4H), 1.52 (s, 3H).

Ejemplo 85

rel-(R)-2-(5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihiidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (423) y *rel*-(S)-2-(5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metilciclopentil)-2-metilpiridin-3-il)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (424)

Etapa 1: Separación SFC: *rac*-4-benciloxi-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo

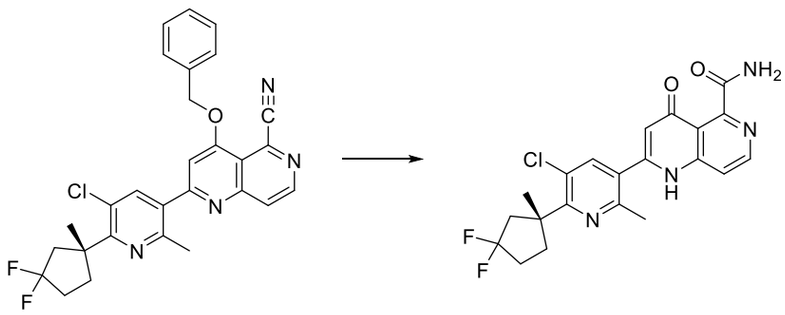


rac-4-benciloxi-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo se sometió a separación SFC mediante el uso de Diacel ChiralCe OJ-H (250 x 20 mm), columna de 5 µM a 35 °C, eluyente: 12 % de iPOH, (0.1 % DEA), 88 % de CO2, velocidad de flujo: 60 ml/min, concentración: 8 mg/ml en etanol (sin modificador), volumen de inyección: 1,000 µl, presión: 100 bar, longitud de onda: 220 nm. Los tiempos de retención de los enantiómeros se determinaron mediante SFC mediante el uso de Diacel ChiralCe OJ-H (4.6 x 250 mm) a temperatura ambiente, fase móvil de 20 % de iPOH (0.1 % DEA) con CO2, velocidad de flujo 2 ml/min, tiempo de ejecución de 15 min.

Pico 1: *rel*-(R)-4-benciloxi-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo. Tiempo de retención: 8,315 minutos.

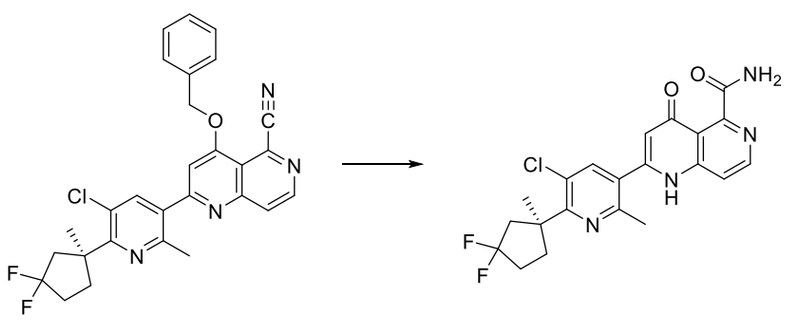
Pico 2: *rel*-(S)-4-benciloxi-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo. Tiempo de retención: 9,059 minutos.

Etapa 2a: *rel*-(R)-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridina-5-carboxamida (423)



rel-(R)-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridina-5-carboxamida (423) se preparó a partir de *rel*-(R)-4-Benciloxi-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (Pico 1) mediante el uso del procedimiento análogo al encontrado en el ejemplo 4 (Método D, Etapa 2). ESI-MS *m/z* calc. 432.12, encontrada 433.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.79 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.02 (dt, *J*= 18.1, 14.3 Hz, 1H), 2.73 (tt, *J*= 11.4, 6.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.22 (dtd, *J*= 19.8, 15.6, 9.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -87.86 - -88.11 (m), -88.46 - -88.78 (m), -89.31 - -89.60 (m), -89.96 - -90.18 (m).

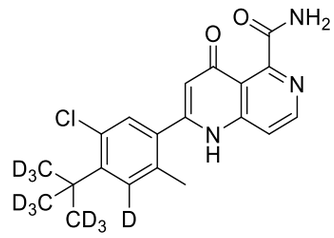
Etapa 2b: *rel*-(S)-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridina-5-carboxamida (424)



rel-(S)-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-4-oxo-1H-1,6-naftiridina-5-carboxamida (424) se preparó a partir de *rel*-(S)-4-Benciloxi-2-[5-cloro-6-(3,3-difluoro-1-metil-ciclopentil)-2-metil-3-piridil]-1,6-naftiridina-5-carbonitrilo (Pico 2) mediante el uso del procedimiento análogo al encontrado en el ejemplo 4 (Método D, Etapa 2). ESI-MS *m/z* calc. 432.12, encontrada 433.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.79 minutos. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, *J*= 5.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.10 - 2.94 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.10 (m, 3H), 1.57 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -87.80 - -88.05 (m), -88.42 - -88.71 (m), -89.26 - -89.60 (m), -89.89 - -90.19 (m).

Ejemplo 86

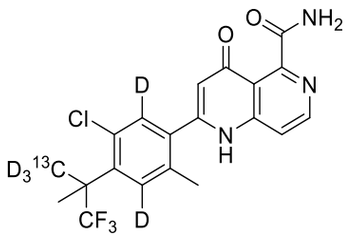
2-(5-cloro-2-metil-4-(2-(metl-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d_6)fenil-3-d)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (425)



2-(5-cloro-2-metil-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil-3-d)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (425) se preparó mediante un proceso análogo al encontrado en el Ejemplo 4 (Método C). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (bs, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.30 (s, 3H).

Ejemplo 87

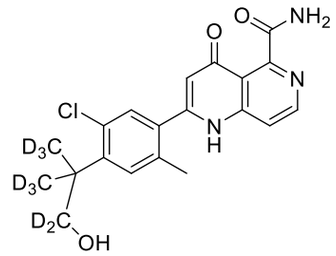
2-(5-cloro-2-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-yl-3-^{13}C-3,3,3-d_3)fenil-3,6-d_2)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (426)



2-(5-cloro-2-metil-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il-3-^{13}C-3,3,3-d_3)fenil-3,6-d_2)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (426) se preparó mediante un proceso análogo al encontrado en el Ejemplo 4 (Método C). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.01 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (br, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.78 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ -73.00 (s).

Ejemplo 88

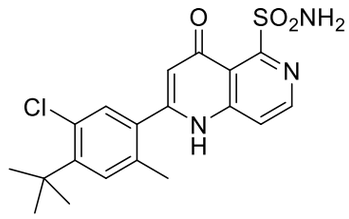
2-(5-cloro-4-(1-hidroxi-2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,3,3,3-d5)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (427)



2-(5-cloro-4-(1-hidroxi-2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,3,3,3-d5)-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-carboxamida (427) se preparó mediante un proceso análogo al encontrado en el Ejemplo 4 (Método C). ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 2.30 (s, 3H).

Ejemplo 89

2-(4-(terc-butil)-5-cloro-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-sulfonamida



2-(4-(terc-butil)-5-cloro-2-metilfenil)-4-oxo-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-5-sulfonamida puede prepararse de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción.

Ejemplo 90

Ensayo E-VIPR que detecta y mide las propiedades de inhibición de Nav

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 et al. *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 Nav 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 et al., 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-óxido-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.

Compuestos que tienen un valor de IC_{50} medido menor que 0.5 µM en el ensayo E-VIPR descrito anteriormente incluyen: 4, 14, 38, 55, 80, 85, 87-90, 92-103, 105, 108-110, 112, 114-116, 119-122, 125, 127-129, 131-137, 139-160, 162-164, 167-176, 178, 179, 181-185, 187-193, 196, 199, 201-207, 210, 211, 213-220, 222, 223, 225-227, 230, 232, 233, 236-238, 240-245, 248, 250-272, 274-285, 287-294, 298, 299, 301-303, 306-314, 316-327, 329-334, 336, 338-345, 348-350, 354, 357, 358, 360-363, 367-374, 376-389, 391-416 y 419-425.

Los compuestos que tienen un valor de IC_{50} medido menor que 2 µM y mayor o igual a 0.5 µM en el ensayo E-VIPR descrito anteriormente incluyen: 5, 7, 8, 12, 54, 74, 107, 117, 118, 123, 124, 126, 180, 195, 200, 208, 209, 212, 221, 224, 228, 231, 234, 239, 246, 247, 273, 286, 304, 337, 353, 365, 366, 390 y 417.

Los compuestos que tienen un valor de IC_{50} medido menor que 5 μM y mayor o igual a 2 μM en el ensayo de E-VIPR descrito anteriormente incluyen: 6, 17, 19, 23, 28, 52, 70, 72, 75, 111, 138, 166, 297, 346, 347, 351, 352, 356, 359 y 427.

Los compuestos que tienen un valor de IC_{50} medido mayor o igual a 5 μM en el ensayo E-VIPR descrito anteriormente incluyen: 1-3, 9-11, 13, 15, 16, 18, 20-22, 24-27, 29-37, 39-51, 53, 57-69, 71, 73, 76-79, 81-84, 86, 91, 104, 106, 130, 186, 194, 197, 198, 229, 235, 249, 295, 300, 305, 315, 328, 335, 355, 364, 375 y 418.

No se determinó un valor de CI_{50} en el ensayo E-VIPR descrito para los compuestos 56, 113, 161, 165, 177, 296, y 426.

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.