

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 119**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2015 PCT/EP2015/071782**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16046230**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2015 E 15767478 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3197894**

54 Título: **Derivados de naftiridina como antagonistas de integrina alfa v beta 6 para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades fibróticas**

30 Prioridad:

**26.09.2014 GB 201417094**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.03.2021**

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY  
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road, Brentford  
Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, NIALL ANDREW;  
CAMPBELL, IAN BAXTER;  
CAMPBELL-CRAWFORD, MATTHEW HOWARD  
JAMES;  
HANCOCK, ASHLEY PAUL;  
LEMMA, SEBLE;  
MACDONALD, SIMON JOHN FAWCETT;  
PRITCHARD, JOHN MARTIN y  
PROCOPIOU, PANAYIOTIS ALEXANDROU**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 811 119 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de naltiridina como antagonistas de integrina alfa v beta 6 para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades fibróticas

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de pirrolidina que son antagonistas de la integrina  $\alpha_v\beta_6$ , a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a su uso en terapia, especialmente en el tratamiento de afecciones para las que está indicado un antagonista de la integrina  $\alpha_v\beta_6$ , para el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones en las que está indicado un antagonista de la integrina  $\alpha_v\beta_6$  y a un método para el tratamiento o profilaxis de trastornos en los que el antagonismo de la integrina  $\alpha_v\beta_6$  está indicado en un ser humano.

**Antecedentes de la invención**

- 15 Las proteínas de la superfamilia integrinas son receptores heterodiméricos de la superficie celular, compuestos de una subunidad alfa y una subunidad beta. Se han descrito al menos 18 subunidades alfa y 8 beta, que se ha demostrado que forman 24 heterodímeros alfa/beta distintos. Cada cadena comprende un dominio extracelular grande ( $> 640$  aminoácidos para la subunidad beta,  $> 940$  aminoácidos para la subunidad alfa), con una región que abarca la transmembrana de alrededor de 20 aminoácidos por cadena, y generalmente una cola citoplasmática corta de 30-50 aminoácidos por cadena. Se ha demostrado que diferentes integrinas participan en una gran cantidad de biología celular, incluida la adhesión celular a la matriz extracelular, las interacciones célula-célula y los efectos sobre la migración, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular (Barczyk *et al.*, Cell and Tissue Research, 2010, 339, 269).

- 20 Los receptores de integrina interactúan con las proteínas de unión a través de interfaces cortas de unión proteína-proteína. La familia de integrinas se puede agrupar en subfamilias que comparten motivos similares de reconocimiento de la unión en dichos ligandos. Una subfamilia principal es la de las RGD-integrinas, que reconocen los ligandos que contienen un motivo RGD (arginina-glicina-ácido aspártico) dentro de su secuencia de proteínas. Hay 8 integrinas en esta subfamilia, esto es,  $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\alpha_v\beta_8$ ,  $\alpha_{11b}\beta_3$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_8\beta_1$ , donde la nomenclatura demuestra que  $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$  y  $\alpha_v\beta_8$  comparten una subunidad  $\alpha_v$  común con una subunidad  $\beta$  divergente, y  $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$  y  $\alpha_8\beta_1$  comparten una subunidad  $\beta_1$  común con una subunidad  $\alpha$  divergente. Se ha demostrado que la subunidad  $\beta_1$  se empareja con 11 subunidades  $\alpha$  diferentes, de las cuales solamente las 3 listadas antes reconocen comúnmente el motivo del péptido RGD (Humphries *et al.*, Journal of Cell Science, 2006, 119, 3901).

- 30 Las 8 integrinas de unión a RGD tienen diferentes afinidades y especificidades de unión para diferentes ligandos que contienen RGD. Los ligandos incluyen proteínas tales como fibronectina, vitronectina, osteopontina y los péptidos asociados a la latencia (los LAP) del factor de crecimiento transformante  $\beta_1$  y  $\beta_3$  (TGF $\beta_1$  y TGF $\beta_3$ ). La unión de integrina a los LAP de TGF $\beta_1$  y TGF $\beta_3$  se ha demostrado en varios sistemas que permite la activación de las actividades biológicas de TGF $\beta_1$  y TGF $\beta_3$  y las subsiguientes biología impulsadas por TGF $\beta$  (Worthington *et al.*, Trends in Biochemical Sciences, 2011, 36, 47). La diversidad de tales ligandos, acoplados con los patrones de expresión de las integrinas de unión a RGD, genera múltiples oportunidades para la intervención de las enfermedades. Tales enfermedades incluyen enfermedades fibróticas (Margadant *et al.*, EMBO reports, 2010, 11, 97), trastornos inflamatorios, cáncer (Desgrosellier *et al.*, Nature Reviews Cancer, 2010, 10, 9), restenosis y otras enfermedades con un componente angiogénico (Weis *et al.*, Cold Spring. Harb. Perspect. Med. 2011, 1, a 006478).

- 40 En las publicaciones científicas (Goodman *et al.*, Trends in Pharmacological Sciences, 2012, 33, 405) han sido descritos un número importante de antagonistas de las integrinas  $\alpha_v$  incluidos anticuerpos inhibidores, péptidos y moléculas pequeñas. Para los anticuerpos, estos incluyen los antagonistas pan- $\alpha_v$  intetumumab y abituzumab (Gras, Drugs of the Future, 2015, 40, 97), el antagonista selectivo de  $\alpha_v\beta_3$  etaracizumab y el antagonista selectivo de  $\alpha_v\beta_6$  STX-100. La cilengtida es un antagonista de péptido cíclico que inhibe tanto  $\alpha_v\beta_3$  como  $\alpha_v\beta_5$  y SB-267268 es un ejemplo de un compuesto (Wilkinson-Berka *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2006, 47, 1600), que inhibe tanto  $\alpha_v\beta_3$  como  $\alpha_v\beta_5$ . La invención de compuestos que actúan como antagonistas de diferentes combinaciones de integrinas  $\alpha_v$  hace posible que se generen nuevos agentes adaptados a indicaciones específicas de enfermedades.

- 50 La fibrosis pulmonar representa la fase final de varias enfermedades pulmonares intersticiales, incluyendo las neumonías intersticiales idiopáticas, y se caracteriza por el depósito excesivo de matriz extracelular dentro del intersticio pulmonar. Entre las neumonías intersticiales idiopáticas, la fibrosis pulmonar idiopática (IPF) representa la afección más común y más letal con una supervivencia típica de 3 a 5 años después del diagnóstico. La fibrosis en la fibrosis pulmonar idiopática es generalmente progresiva, refractaria a la intervención farmacológica actual y lleva inexorablemente a una insuficiencia respiratoria debido a la obliteración de las unidades alveolares funcionales. La fibrosis pulmonar idiopática afecta aproximadamente a 500.000 personas en los Estados Unidos y Europa.

- 55 Existen datos de inmunohistoquímica experimentales *in vitro*, en animales y en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática que confirman un papel clave de la integrina epitelialmente restringida,  $\alpha_v\beta_6$ , en la activación de TGF $\beta_1$ . La expresión de esta integrina es baja en los tejidos epiteliales normales y está significativamente aumentada en los epitelios lesionados e inflamados, incluyendo el epitelio activado en la fibrosis pulmonar idiopática. Tomar como diana

esta integrina reduce por lo tanto, la posibilidad teórica de interferir con los papeles homeostáticos más amplios del TGF $\beta$ . Se ha demostrado que la inhibición parcial de la integrina  $\alpha_v\beta_6$  por bloqueo de anticuerpos previene la fibrosis pulmonar sin exacerbar la inflamación (Horan GS *et al.* Partial inhibition of integrin  $\alpha_v\beta_6$  prevents pulmonary fibrosis without exacerbating inflammation. Am J Respir Crit Care Med 2008 177: 56- 65). Fuera de la fibrosis pulmonar, la  $\alpha_v\beta_6$  también se considera un importante promotor de la enfermedad fibrótica de otros órganos, incluidos el hígado y el riñón (revisado en Henderson NC *et al.*, *Integrin-mediated regulation of TGF $\beta$  in Fibrosis*, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease 2013 1832: 891-896), lo que sugiere que un antagonista de  $\alpha_v\beta_6$  podría ser eficaz en el tratamiento de enfermedades fibróticas en múltiples órganos.

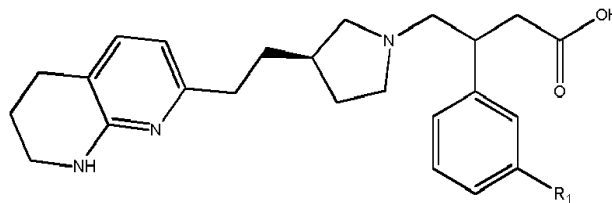
Consecuente con la observación de que varias integrinas de unión a RGD pueden unirse al TGF $\beta$  y activarlo, recientemente diferentes integrinas  $\alpha_v$  han sido implicadas en la enfermedad fibrótica (Henderson NC *et al.* Targeting of  $\alpha_v$  integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs Nature Medicine 2013 Vol 19, Number 12: 1617-1627; Sarrazy V *et al.*, Integrins  $\alpha_v\beta_5$  and  $\alpha_v\beta_3$  promote latent TGF- $\beta$ 1 activation by human cardiac fibroblast contraction Cardiovasc Res 2014 102: 407-417; Minagawa S *et al.*, Selective targeting of TGF- $\beta$  activation to treat fibroinflammatory airway disease Sci Transl Med 2014 Vol 6, Issue 241: 1-14; Reed NI *et al.* The  $\alpha_v\beta_1$  integrin plays a critical *in vivo* role in tissue fibrosis Sci Transl Med 2015 Vol 7, Issue 288: 1- 8). Por lo tanto, los inhibidores frente a miembros específicos de las familias de integrinas de unión a RGD, o con huellas de selectividad específica dentro de la familia de integrinas de unión a RGD, pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades fibróticas en múltiples órganos.

Se han descrito las relaciones SAR (relación estructura-actividad) de una serie de antagonistas de integrinas frente a  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$ ,  $\alpha_v\beta_6$  y  $\alpha_v\beta_8$  (Macdonald, SJF *et al.* Structure activity relationships of  $\alpha_v$  integrin antagonists for pulmonary fibrosis by variation in aryl substituents. ACS Med Chem Lett 2014, 5, 1207-1212. 19 Sept. 2014).

Es un objetivo de la invención proporcionar antagonistas de  $\alpha_v\beta_6$ , preferiblemente con actividades frente a otras integrinas  $\alpha_v$ , tales como  $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$  o  $\alpha_v\beta_8$ .

#### Breve resumen de la invención.

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, más particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde R<sub>1</sub> representa un heterociclo aromático de cinco miembros seleccionado de un pirazol mono o disustituido unido en C, un triazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C o un imidazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, cuyo heterociclo aromático de cinco miembros puede estar sustituido con uno o dos de los grupos seleccionados de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxiopropan-2-ilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo fluorometilo, excepto que cuando R<sub>1</sub> representa un pirazol mono o disustituido unido en N, R<sub>1</sub> no representa 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo, 5-metil-1H-pirazol-1-ilo, 5-etil-3-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3,5-dietil-1H-pirazol-1-ilo, 4-fluoro-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo, 3-metil-1H-pirazol-1-ilo, o 1H-pirazol-1-ilo.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales tienen actividad antagonista de la integrina  $\alpha_v\beta_6$  y se cree que son de uso potencial para el tratamiento o profilaxis de ciertos trastornos. El término actividad antagonista de  $\alpha_v\beta_6$  incluye la actividad inhibidora de  $\alpha_v\beta_6$  en la presente memoria.

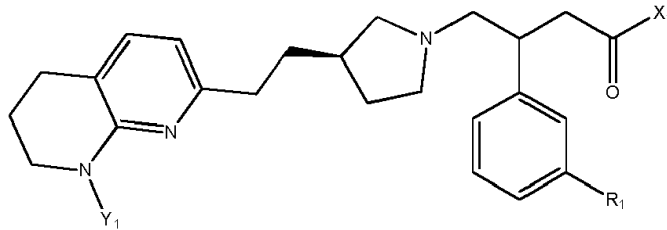
En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia, en particular en el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de la integrina  $\alpha_v\beta_6$ .

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de la integrina  $\alpha_v\beta_6$  en un ser humano que lo necesite, que comprende administrar a un ser humano que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de la integrina  $\alpha_v\beta_6$ .

En un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XI)



(XI)

5

en donde  $R_1$  es como se ha definido aquí anteriormente,

$X_1$  representa hidroxilo o un resto que es hidrolizable por metabolismo en el cuerpo humano para formar el compuesto ácido correspondiente de la fórmula (I) en la que  $X_1$  es  $-OH$ ;

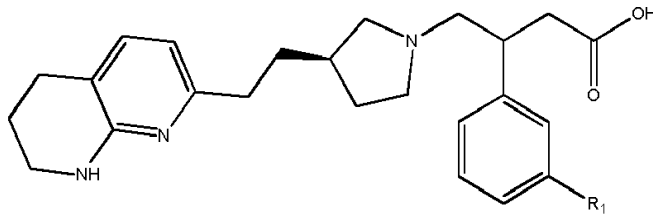
10

$Y_1$  representa hidrógeno o un resto que es hidrolizable por metabolismo en el cuerpo humano para formar el correspondiente compuesto amino de la fórmula (I) en la que  $Y_1$  es hidrógeno;

con la condición de que cuando  $X_1$  es hidroxilo, entonces  $Y_1$  no es hidrógeno.

**Descripción detallada de la invención**

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, más particularmente un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

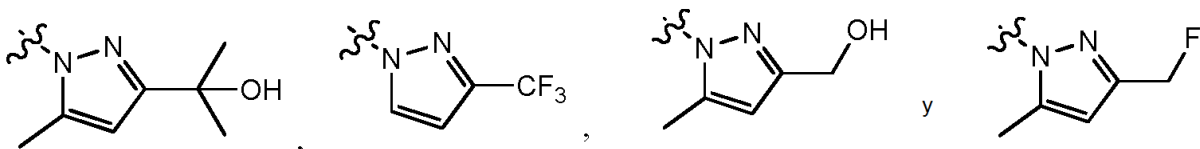


(I)

15

en donde  $R_1$  representa un heterociclo aromático de cinco miembros seleccionado de un pirazol mono o disustituido unido en C, un triazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C o un imidazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, cuyo heterociclo aromático de cinco miembros puede estar sustituido con uno o dos de los grupos seleccionados de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxiopropan-2-ilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo fluorometilo, o  $R_1$  es un grupo seleccionado entre:

20



En una realización,  $R_1$  es un pirazol mono o disustituido unido en C.

En otra realización  $R_1$  es un triazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C.

25

En otra realización  $R_1$  es un imidazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C.

En una realización,  $R_1$  es un pirazol mono o disustituido unido en C, seleccionado entre 3-metil-1H-pirazol-5-ilo, y 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilo.

En otra realización,  $R_1$  se selecciona de -(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

ilo, 3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo, y 3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo.

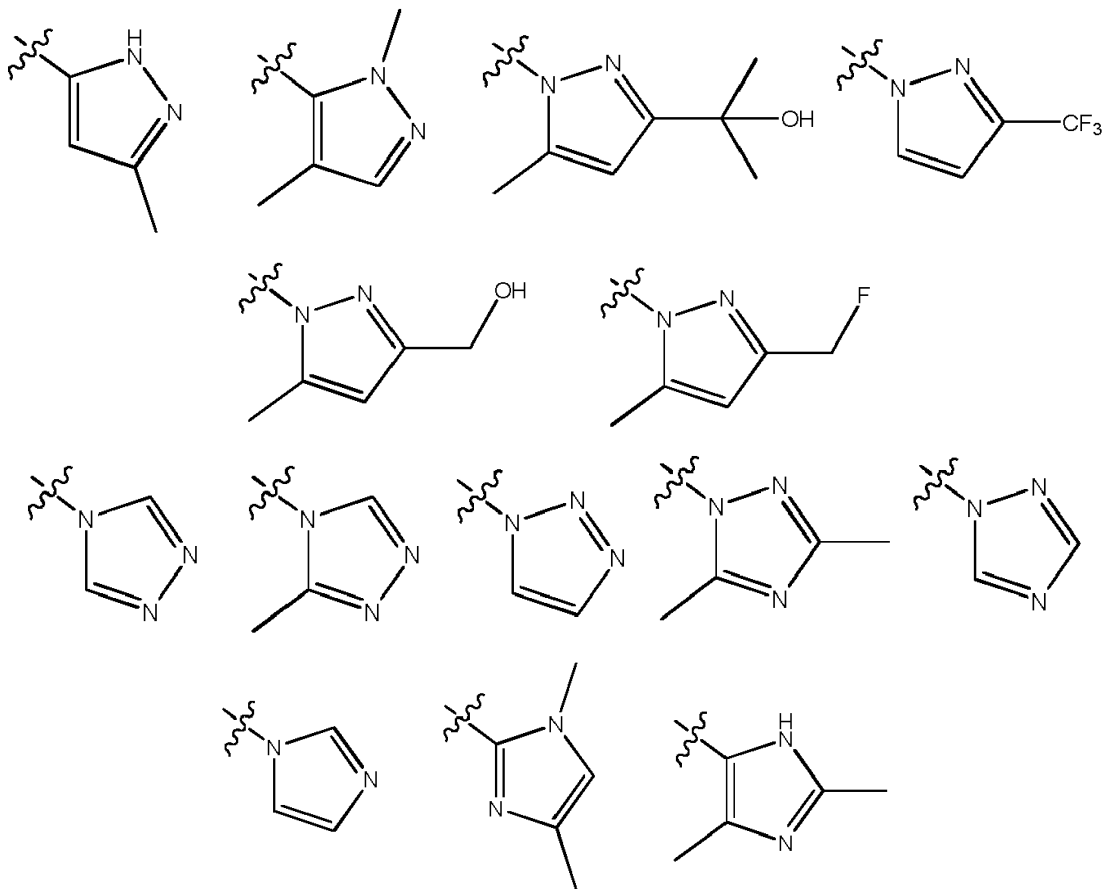
En otra realización, R<sub>1</sub> es un triazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, seleccionado de 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo.

5 En otra realización R<sub>1</sub> es un imidazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, seleccionado de 1H-imidazol-1-ilo y mono- o di-metil-imidazol 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 4-metil-1H-imidazol-2-ilo, (1,4-dimetil-1H-imidazol-2-ilo) y (2,4-dimetil-1H-imidazol-5-ilo).

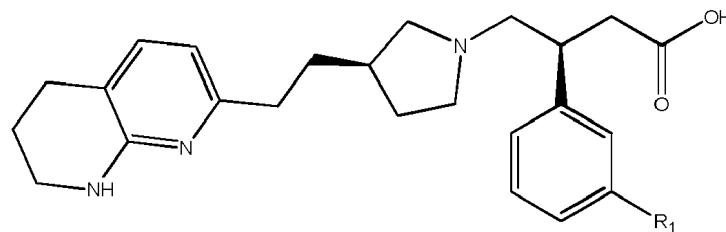
En otra realización R<sub>1</sub> es un imidazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, seleccionado de 1H-imidazol-1-ilo y mono- o di-metil-imidazol 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 4-metil-1H-imidazol-2-ilo y (1,4-dimetil-1H-imidazol-2-ilo).

10 En otra realización R<sub>1</sub> es un imidazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, seleccionado de 1H-imidazol-1-ilo y (1,4-dimetil-1H-imidazol-2-ilo) y (2,4-dimetil-1H-imidazol-5-ilo).

En una realización, R<sub>1</sub> se selecciona de los siguientes heterociclos:

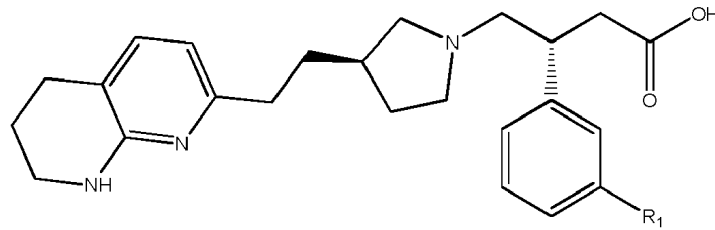


En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene la fórmula estructural (IA):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otras realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo tiene la fórmula estructural (IB):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se debe entender que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos antes en la presente memoria.

- 5 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 3-metil-1H-pirazol-5-ilo, 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo, 3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo.

10 En otras realizaciones R<sub>1</sub> es un triazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, seleccionado de 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo y 1H-1,2,4-triazol-1-ilo.

En otras realizaciones R<sub>1</sub> es un imidazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, seleccionado de 1H-imidazol-1-ilo y mono- o di-metil imidazol, 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 4-metil-1H-imidazol-2-ilo, en particular 1H-imidazol-1-ilo y (1,4-dimetil-1H-imidazol-2-ilo) y (2,4-dimetil-1H-imidazol-5-ilo).

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 3-metil-1H-pirazol-5-ilo.

- 15 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo.

- 20 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 4H-1,2,4-triazol-4-ilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-ilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 1H-1,2,3-triazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 1H-1,2,4-triazol-1-ilo.

- 25 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 1H-imidazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo 1,4-dimetil-1H-imidazol-2-ilo.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> representa un grupo (2,4-dimetil-1H-imidazol-5-ilo).

En una realización, el compuesto se selecciona de:

- 30 ácido 3-(3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico,  
 ácido 3-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico,  
 ácido 3-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico,  
 ácido 3-(3-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico,  
 35 ácido 3-(3-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico,  
 ácido 3-(3-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico,

ácido 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-butanoico),

ácido 3-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico,

ácido 3-(3-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico,

5 ácido 3-(3-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico,

ácido 3-(3-(3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico,

ácido 3-(3-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico

10 ácido (S)-3-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-butanoico y

ácido (S)-3-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico.

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Los compuestos de la fórmula (I) o (IA) o (IB) tienen tanto un grupo básico amino como un grupo ácido carboxílico y, en consecuencia, pueden formar sales internas, es decir, sales zwitteriónicas o sales internas. Por lo tanto, en una realización, el compuesto de la fórmula (I) está en forma de sal zwitteriónica. En otra realización, el compuesto de la fórmula (IA) está en forma de sal zwitteriónica. En otra realización, el compuesto de la fórmula (IB) está en forma de sal zwitteriónica.

20 Se podrá apreciar que la presente invención cubre compuestos de la fórmula (I) como el compuesto parental y como sus sales, por ejemplo como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Para una revisión sobre sales adecuadas, véase Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66: 1-19, (1977). Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables se enumeran en PH Stahl and C G Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido ortofosfórico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con ácidos orgánicos, tales como por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico., ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido glicerofosfórico, tartárico, benzoico, glutámico, aspártico, bencenosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2-naftalenosulfónico, ácido hexanoico o ácido acetilsalicílico.

30 Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar fácilmente utilizando un ácido o base deseado según sea apropiado. La sal resultante puede precipitar de la solución y ser recogida por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente.

35 Se pueden usar otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, formiatos, oxalatos o trifluoroacetatos, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I), y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

40 Se puede formar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable por reacción de un compuesto de la fórmula (I) con una base orgánica adecuada (por ejemplo, trietilamina, etanolamina, trietanolamina, colina, arginina, lisina o histidina), opcionalmente en un disolvente adecuado, para dar la sal de adición de base que usualmente se aísla, por ejemplo, por cristalización y filtración. Las sales de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como las de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como las de calcio y magnesio y sales con bases orgánicas, incluidas sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina y N-metil-D-glucamina.

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) está en la forma de compuesto parental.

45 La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de la fórmula (I).

50 Se puede apreciar que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Se pueden usar disolventes con altos puntos de ebullición y/o capaces de formar enlaces de hidrógeno tales como agua, xileno, N-metil-pirrolidinona, metanol y etanol para formar solvatos. Los métodos para la identificación de solvatos incluyen, pero no se limitan a NMR y microanálisis. Se puede apreciar que las formas cristalinas opcionalmente pueden ser solvatadas para formar, por ejemplo, solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como los hidratos que pueden ser hidratos estequiométricos, así como

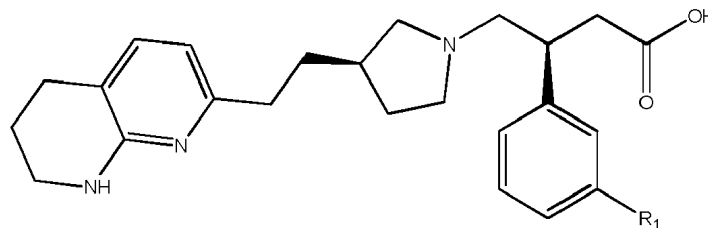
compuestos que contienen cantidades variables de agua. Los solvatos incluyen solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos. Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma solvatada o no solvatada.

5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la fórmula (I) pueden existir como polimorfos, que están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Las formas polimórficas de los compuestos de la fórmula (I) se pueden caracterizar y diferenciar utilizando una serie de técnicas analíticas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a diagramas de difracción de rayos X en polvo (XRPD), espectros infrarrojos (IR), espectros Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR).

10 Los compuestos descritos en la presente memoria contienen dos centros asimétricos de manera que se pueden formar isómeros ópticos, por ejemplo, diastereoisómeros y enantiómeros. Por consiguiente, la presente invención engloba los isómeros de los compuestos de la fórmula (I) ya sea como isómeros individuales aislados, de manera que están sustancialmente libres del otro isómero (es decir, puros) o como mezclas. Un isómero individual aislado de manera que está sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) se puede aislar de manera que esté presente menos del 10 %, particularmente menos de aproximadamente 1 %, por ejemplo, menos de aproximadamente 0,1 % del otro isómero.

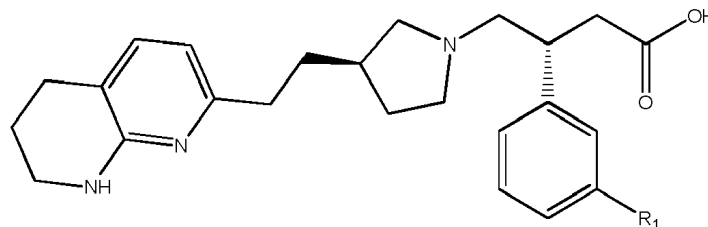
Los expertos en la técnica entenderán que ciertos diastereoisómeros pueden ser menos activos que otros y que la actividad de un diastereoisómero individual puede caer por debajo de un límite seleccionado.

En una realización, el compuesto es (IA):



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, el compuesto es (IB):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 La separación de isómeros se puede lograr por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía, HPLC o una combinación de estas técnicas.

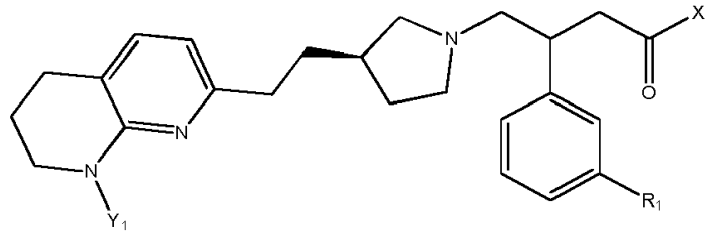
Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en una de varias formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención abarca todos los tautómeros de los compuestos de la fórmula (I) ya sea como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

30 Se puede apreciar por lo anterior que se incluyen dentro del alcance de la invención los solvatos, isómeros y formas polimórficas de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales.

Ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden ser marcados con [18F] para formar un compuesto adecuado para su uso como ligando de PET para el diagnóstico de enfermedades, tales como la fibrosis pulmonar idiopática. Los compuestos marcados con [18F] resultantes están incluidos dentro del alcance de la presente invención.



En un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (XI)



(XI)

en donde R<sub>1</sub> es como se ha definido aquí anteriormente,

5 X<sub>1</sub> representa hidroxilo o un resto que es hidrolizable por metabolismo en el cuerpo humano para formar el correspondiente compuesto ácido de la fórmula (I) en la que X<sub>1</sub> es -OH;

Y<sub>1</sub> representa hidrógeno o un resto que es hidrolizable por metabolismo en el cuerpo humano para formar el correspondiente compuesto amino de la fórmula (I) en la que Y<sub>1</sub> es hidrógeno;

con la condición de que cuando X<sub>1</sub> es hidroxilo, entonces Y<sub>1</sub> no es hidrógeno.

En algunas realizaciones X<sub>1</sub> puede ser un resto -ORa de tal modo que el compuesto de la fórmula (I) es un éster.

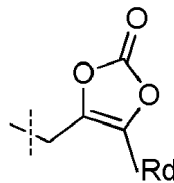
10 Por ejemplo, el resto Ra se puede seleccionar de alquilo C<sub>1-6</sub> (con las excepciones mencionadas anteriormente) tal como metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo (y sus isómeros) o hexilo (y sus isómeros); o de alcoxilalquilo C<sub>1-6</sub> tal como 2-metoxietilo; o de alquilaminoalquilo C<sub>1-6</sub> tal como 2-(dimetilamino)etilo; o de grupos carbonato cíclico C<sub>1-6</sub> tales como (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo; o aciloxilalquilo C<sub>1-6</sub> tal como (pivaloiloxi)metilo.

15 Por ejemplo, el resto Ra se puede seleccionar de grupos arilo tales como fenilo, 5-indanilo o L-tirosinilo.

Por ejemplo, el resto Ra se puede seleccionar de grupos que contienen un grupo amino o un grupo amida, tales como grupos C<sub>1-6</sub> de la fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NRbRc o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CO NRbRc donde n es 1-3 y Ra y Rb son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterociclilo o Ra y Rb juntos forman un grupo cíclico tal como morfolinilo. Ejemplos de tales restos incluyen dimetilaminoetilo, 2-(4-morfolino)etilo y dimetilamino-2-oxoetilo.

20 Por ejemplo, el resto Ra se puede seleccionar de un hidroxilo que contiene un alfa-aminoácido tal como L-serina y L-treonina.

Por ejemplo, el resto Ra puede ser un carbonato cíclico de la fórmula:



en donde Rd es hidrógeno, metilo, etilo o *iso*-propilo.

25 Por ejemplo, el resto Ra se puede seleccionar de -CHRe-O-CO-Rf en donde Re es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> tal como metilo, etilo o *iso*-propilo, y Rf es alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo o cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, o tetrahidropiraniilo.

30 Por ejemplo, el resto Ra se puede seleccionar de -CH(Rg)-O-CO-O-Ri en donde Rg es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub> tal como metilo, etilo o *iso*-propilo, y Ri es alquilo C<sub>1-4</sub> tal como metilo, etilo, *terc*-butilo o cicloalquilo C<sub>5-6</sub> o tetrahidropiraniilo.

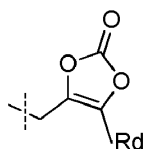
35 En algunas realizaciones X<sub>1</sub> puede ser un resto -NHRj de tal manera que el compuesto de la fórmula (I) es una amida, en donde Rj puede ser por ejemplo alquilo C<sub>1-6</sub>. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (I) puede ser una amida derivada de un aminoácido unida al grupo alfa-amino del aminoácido, por ejemplo, un aminoácido L-proteinogénico natural tal como glicina, alanina, fenilalanina, leucina, valina, isoleucina, prolina, metionina, cisteína, serina, treonina, histidina, tirosina, triptófano, lisina, asparagina, glutamina, ácido glutámico, ácido aspártico o arginina, o un dipéptido de los aminoácidos proteinogénicos mencionados anteriormente. Por ejemplo, Rj puede ser un resto de aminoácido proteinogénico, tal como un resto L-lisina unido al grupo épsilon-amino de la cadena lateral del aminoácido, por ejemplo

$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ .

Por ejemplo R<sub>j</sub> puede ser un resto de sulfonamida tal como  $-\text{SO}_2\text{-R}_k$  donde R<sub>k</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, o -NR<sub>m</sub>R<sub>n</sub> y R<sub>m</sub> y R<sub>n</sub> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, heterociclilo o R<sub>m</sub> y R<sub>n</sub> juntos forman un grupo cíclico tal como morfolinilo.

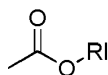
5 En algunas realizaciones Y<sub>1</sub> puede ser hidrógeno.

En una realización (a) Y<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un grupo carbonato cíclico C<sub>1-6</sub>, por ejemplo un (oxodioxolenil)metilo tal como



en donde Rd es alquilo C<sub>1-3</sub> tal como metilo, etilo o *iso*-propilo.

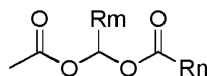
10 En otra realización (b), Y puede ser un grupo carbamato, por ejemplo



en donde Rl es alquilo C<sub>1-6</sub>, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *n*-pentilo o *n*-hexilo.

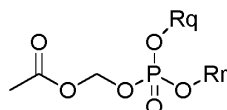
En otra realización Rl es un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un OH o grupo NMe<sub>2</sub> tal como  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$

En otra realización (c) Y<sub>1</sub> puede ser un grupo de estructura general



15 en la que R<sub>m</sub> es hidrógeno, metilo o *iso*-propilo y R<sub>n</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, cicloalquilo, por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, heterociclilo, por ejemplo, 4-tetrahidropirano, arilo por ejemplo fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo por ejemplo 2-, 3- o 4-piridilo.

En otra realización (d) Y<sub>1</sub> puede ser un grupo de estructura general



20 donde R<sub>q</sub> y R<sub>r</sub> son independientemente hidrógeno, fenilo, naftilo, alquilo, Et<sub>2</sub>NCOCH<sub>2</sub>-, o R<sub>q</sub> y R<sub>r</sub> pueden formar un anillo C<sub>1-6</sub>, como una saligenina.

En otra realización, los compuestos de la fórmula (I) son profármacos dobles donde X<sub>1</sub> e Y<sub>1</sub> son como se han definido antes en cualquier combinación.

25 La invención se refiere a todos los profármacos de los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que tras la administración al receptor son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un metabolito activo o residuo del mismo. Otros profármacos adecuados de los compuestos de la fórmula (I) son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, y J. Rautio *et al.*, (Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255-270).

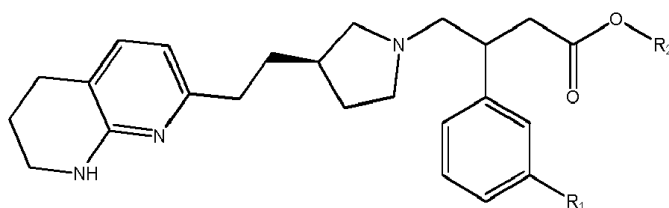
30

#### Preparación de compuestos

Los compuestos de la invención se pueden preparar por una variedad de métodos, que incluyen la química estándar. Cualquier variable previamente definida continuará teniendo el significado previamente definido a menos que se indique otra cosa. A continuación se exponen métodos sintéticos generales ilustrativos y después se preparan compuestos específicos de la invención en los Ejemplos de trabajo.

35

Los compuestos de la fórmula estructural (I) se pueden preparar por un procedimiento que implica una primera desprotección, es decir, escisión del grupo éster, seguido por conversión en una sal, de un compuesto de la fórmula estructural (II):



(II)

en donde R<sub>1</sub> es como se ha definido antes en la presente memoria, y

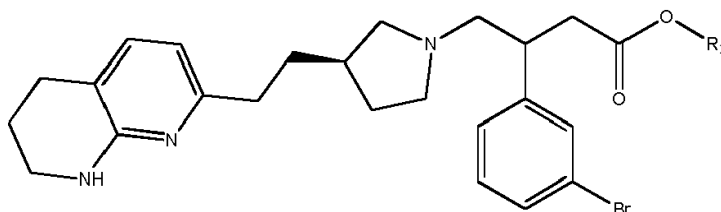
R<sub>2</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, por ejemplo metilo o *tert*-butilo.

5 La desprotección del compuesto de la fórmula estructural (II) donde R<sub>2</sub> es metilo se puede llevar a cabo por hidrólisis básica utilizando por ejemplo hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio en un disolvente adecuado, tal como metanol, 1,4-dioxano.

La desprotección del compuesto de la fórmula estructural (II) donde R<sub>2</sub> es *tert*-butilo se puede llevar a cabo por escisión ácida utilizando, por ejemplo, ácido trifluoroacético o HCl en un disolvente adecuado tal como diclorometano, 1,4-dioxano o agua.

10 Después de la escisión del grupo éster, el producto resultante se puede convertir en la sal requerida por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

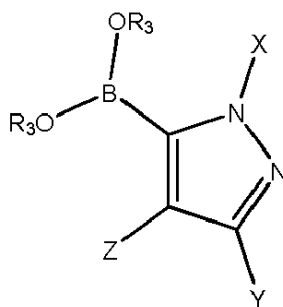
Los compuestos de la fórmula estructural (II), donde el anillo aromático heterocíclico de cinco miembros R<sub>1</sub> está unido a través de carbono, se pueden preparar por un procedimiento de acoplamiento que implica un compuesto de la fórmula estructural (III),



(III)

15

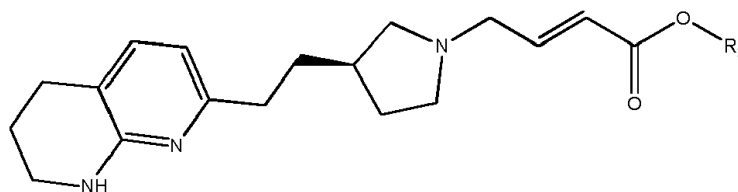
con un éster de boronato o un ácido borónico de dicho heterociclo aromático del compuesto estructural (IV)



(IV)

20 donde R<sub>3</sub> es hidrógeno o un alcohol cíclico, tal como pinacol. Los compuestos de la fórmula estructural (IV) se pueden usar como el ácido borónico puro (R<sub>3</sub> = H), o como éster de ácido borónico (R<sub>3</sub> = grupo alquilo, por ejemplo, pinacolilo), que se puede convertir *in situ* en ácido borónico en presencia de agua y una base, tal como hidróxido de potasio y X, Y y Z son hidrógeno o grupos alquilo, por ejemplo, metilo en presencia de una base, tal como fosfato de tripotasio, y un catalizador, tal como cloro(di-norbonilfosfino)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) en un disolvente adecuado, tal como etanol acuoso y a temperatura elevada, por ejemplo 130 °C, opcionalmente en un reactor de microondas. Durante este procedimiento de acoplamiento, el grupo éster metílico del compuesto (II) se puede hidrolizar en las  
25 condiciones básicas de reacción para proporcionar el compuesto (I) directamente sin necesidad de una etapa de hidrólisis separada.

Los compuestos de la fórmula estructural (III) se pueden preparar por un procedimiento de acoplamiento que implica un compuesto de la fórmula estructural (V):

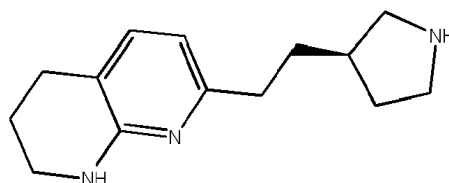


(V)

5 en donde  $R_2$  es como se ha definido previamente y la geometría del doble enlace puede ser (E) o una mezcla de isómeros (E) y (Z), preferiblemente isómero (E) puro, con ácido (3-bromofenil)borónico (disponible de Aldrich) en presencia de un catalizador adecuado, tal como el dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) o tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio(I), opcionalmente en presencia de un ligando quiral, tal como (R)-BINAP, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano y a una temperatura elevada, por ejemplo 95 °C.

10 La reacción de acoplamiento en presencia de (R)-BINAP proporcionó una mezcla diastereoisomérica con un isómero predominante. Los diastereoisómeros se pueden separar por una serie de técnicas de separación que incluyen cristalización, cromatografía o preferiblemente HPLC quiral preparativa en una columna Chiralpak o Chiralcel. El diastereoisómero predominante cuando se utiliza (R)-BINAP tiene la configuración (S).

Los compuestos de la fórmula estructural (V) se pueden preparar por una reacción de alquilación del compuesto de la fórmula estructural (VI)

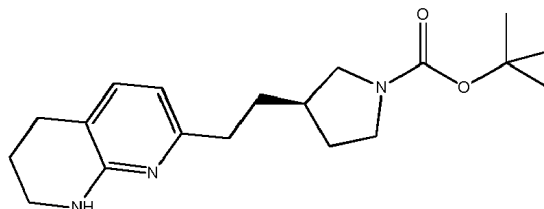


(VI)

15 con (E)-4-bromobut-2-enoato de metilo donde  $R_2$  es metilo o con (E)-4-bromobut-2-enoato de *tert*-butilo donde  $R_2$  es *tert*-butilo, y en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

20 Alternativamente, la alquilación del compuesto de la fórmula estructural (VI) se puede efectuar por acoplamiento de un compuesto de la fórmula estructural (VI) con (E)-4-acetoxibut-2-enoato de metilo donde  $R_2$  es metilo, o con (E)-4-acetoxibut-2-enoato de *tert*-butilo donde  $R_2$  es *tert*-butilo en presencia de un catalizador de paladio, tal como 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina o trietilamina y en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a temperatura ambiente.

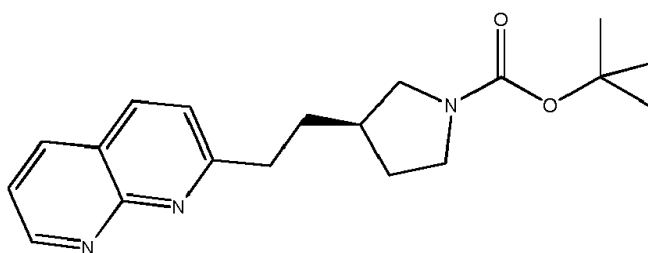
25 Los compuestos de la fórmula estructural (VI), se pueden preparar por escisión del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo de un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

utilizando un ácido, tal como cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano.

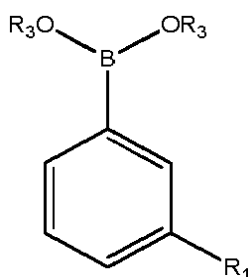
Los compuestos de la fórmula estructural (VII), se pueden preparar a partir del compuesto de la fórmula estructural (VIII):



(VIII)

por hidrogenación sobre un catalizador, tal como rodio al 5 % sobre carbono en un disolvente, tal como etanol.

En un método alternativo, los compuestos de la fórmula estructural (II) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (V) por reacción con ácido borónico o éster de boronato de la fórmula estructural (IX):



(IX)

5

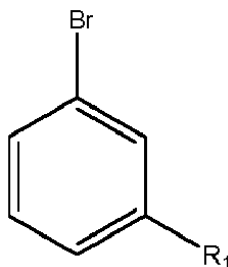
La reacción de acoplamiento en presencia de R-BINAP proporcionó una mezcla diastereoisomérica con un isómero predominante. Los diastereoisómeros se pueden separar por una variedad de técnicas de separación, que incluyen cristalización, cromatografía o preferiblemente HPLC quiral preparativa. Los compuestos de la fórmula estructural (IX) se pueden usar como el ácido borónico puro ( $R_3 = H$ ), o como éster de ácido borónico ( $R_3 =$  grupo alquilo, por ejemplo, pinacol), que se puede convertir *in situ* en ácido borónico en presencia de agua y una base, tal como hidróxido de potasio. El grupo éster metílico del compuesto (II) se puede hidrolizar en condiciones básicas de reacción durante el procedimiento de acoplamiento para proporcionar el compuesto (I) directamente sin necesidad de una etapa separada de hidrólisis.

10

Donde  $R_1$  es el heterociclo aromático unido en nitrógeno como se ha definido previamente y  $R_3$  es hidrógeno o un alcohol cíclico tal como pinacol.

15

Los compuestos de la fórmula estructural (IX), donde  $R_3$  es pinacol, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula estructural (X):



(X)

con bis(pinacolato)diboro (disponible de Aldrich), en presencia de catalizador de paladio, tal como tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (disponible de Aldrich), y en presencia de un ligando de fosfina, tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-PHOS) (disponible de Aldrich), y en presencia de acetato de potasio, en un disolvente inerte, tal como 1,4-dioxano, a temperatura elevada, por ejemplo 110 °C, y en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. La adición de agua a la mezcla de reacción al final de la reacción provoca la hidrólisis del éster de

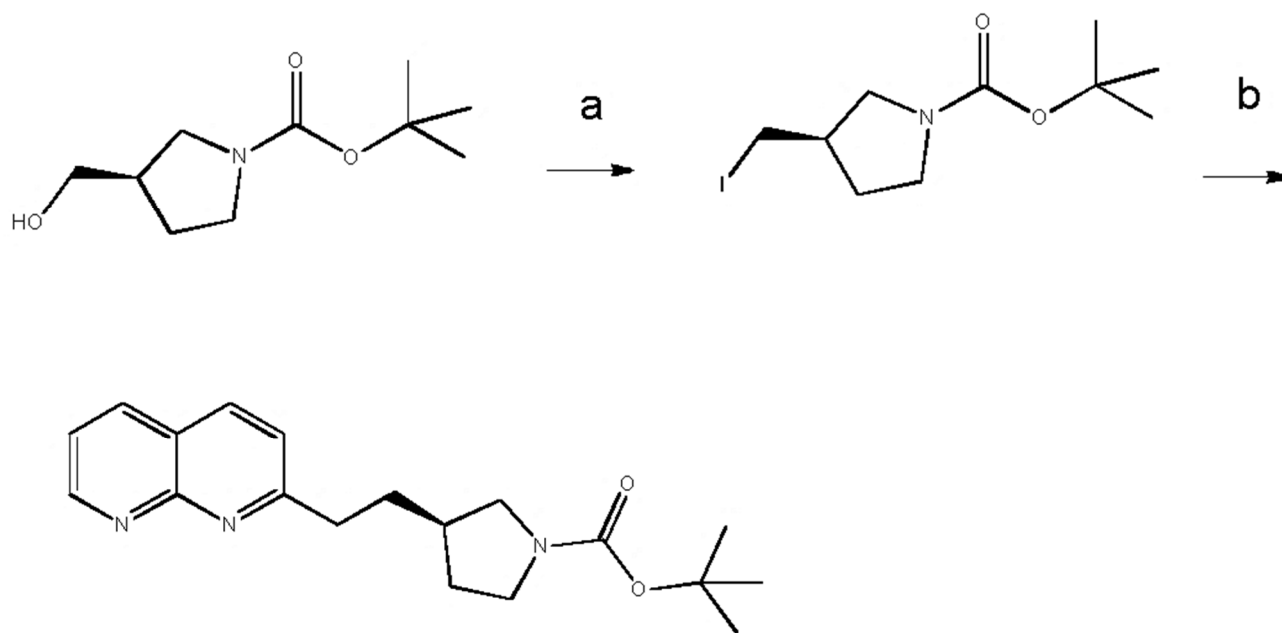
20

pinacolato resultante para proporcionar el ácido borónico requerido.

Los compuestos de la fórmula estructural (X) se pueden preparar por los métodos descritos en la presente memoria.

El compuesto de la fórmula estructural (VIII) [(R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo] se puede preparar por los métodos descritos en el esquema 1.

5 Esquema 1



10 Reactivos y condiciones: (a) yodo, imidazol, trifetilfosfina, DCM, 0 °C; (b) 2-metil-[1,8]-naftiridina, LiN(TMS)<sub>2</sub>, THF, 0 °C.

15 Se puede apreciar que en cualquiera de las rutas descritas anteriormente puede ser ventajoso proteger uno o más grupos funcionales. Ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación se pueden encontrar en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3rd edition, J. Wiley and Sons, 1999). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen acilo (por ejemplo, acetilo, carbamato (por ejemplo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que se pueden eliminar por hidrólisis (por ejemplo, utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o por reducción (p. ej. hidrogenólisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo o eliminación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo utilizando zinc en ácido acético), según corresponda. Otros grupos protectores de amina apropiados incluyen trifluoroacetilo (-COCF<sub>3</sub>) que se puede eliminar por hidrólisis catalizada por una base.

20 Se puede apreciar que en cualquiera de las rutas descritas anteriormente, se puede variar el orden preciso de las etapas de síntesis por las que se introducen los diversos grupos y restos en la molécula. Dependerá de la pericia del profesional en la técnica asegurar que los grupos o restos introducidos en una etapa del procedimiento no se verán afectados por las transformaciones y reacciones posteriores, y seleccionar en consecuencia el orden de las etapas de síntesis.

25 La configuración absoluta del compuesto (I) se puede obtener siguiendo una síntesis asimétrica enantioselectiva independiente a partir de un intermedio de configuración absoluta conocida. Alternativamente, el compuesto (I) enantioméricamente puro se puede convertir en un compuesto cuya configuración absoluta es conocida. En cualquier caso, la comparación de datos espectroscópicos, la rotación óptica y los tiempos de retención en HPLC quiral analítica se pueden usar para confirmar la configuración absoluta. Una tercera opción, donde sea factible, es la determinación de la configuración absoluta a partir de una estructura cristalina por rayos X.

También se cree que ciertos compuestos de la fórmulas (II) a (X) son nuevos y, por lo tanto, forman un aspecto adicional de la invención.

Métodos de uso

Se cree que los compuestos de la fórmula (I) y sus sales tienen actividad antagonista de las integrinas  $\alpha_v$ , particularmente actividad sobre el receptor  $\alpha_v\beta_6$ , y por lo tanto tienen utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un antagonista de  $\alpha_v\beta_6$ .

5 La presente invención proporciona así un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia. El compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de integrina  $\alpha_v\beta_6$

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de integrina  $\alpha_v\beta_6$ .

10 También se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de integrina  $\alpha_v\beta_6$ .

15 También se proporciona un método para tratar una enfermedad o afecciones para las cuales está indicado un antagonista de integrina  $\alpha_v\beta_6$  en un sujeto que lo necesite que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adecuadamente, el sujeto que lo necesita es un mamífero, particularmente un ser humano.

20 Como se usa en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está buscando, por ejemplo, un investigador o un clínico. Por otra parte, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un mejor tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término incluye también dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

25 Las enfermedades fibróticas implican la formación de exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido en un proceso reparador o reactivo. Se cree que los antagonistas de  $\alpha_v\beta_6$  son útiles en el tratamiento de una variedad de tales enfermedades o afecciones, incluidas las que dependen de la función de la integrina  $\alpha_v\beta_6$  y de la activación del factor de crecimiento transformante beta a través de las integrinas alfa v. Las enfermedades pueden incluir pero no se limitan a fibrosis pulmonar (p. ej. fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial no específica (NSIP), neumonía intersticial habitual (UIP), síndrome de Hermansky-Pudlak, fibrosis masiva progresiva (una complicación de la

30 neumocoñiosis de los trabajadores del carbón), fibrosis pulmonar relacionada con la enfermedad del tejido conectivo, fibrosis de las vías respiratorias en asma y EPOC, fibrosis asociada al síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), lesión pulmonar aguda, fibrosis inducida por radiación, fibrosis pulmonar familiar, hipertensión pulmonar); fibrosis renal (nefropatía diabética, nefropatía por IgA, nefritis lúpica, glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), nefropatía por trasplante, nefropatía autoinmune, nefropatía inducida por fármacos, nefropatía relacionada con la hipertensión,

35 fibrosis sistémica nefrogénica); fibrosis hepática (fibrosis inducida por virus (p. ej. hepatitis C o B), hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólica, incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática congénita, colangitis esclerosante primaria, hepatitis inducida por fármacos, cirrosis hepática); fibrosis de la piel (cicatrices hipertróficas, esclerodermia, queloides, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, contractura de Dupuytren, síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Peyronie,

40 epidermolísis bullosa distrófica, fibrosis submucosa oral); fibrosis ocular (degeneración macular relacionada con la edad (AMD), edema macular diabético, ojo seco, glaucoma) cicatrización corneal, lesión corneal y cicatrización de heridas corneales, prevención de la cicatrización de la ampolla del filtro después de cirugía de trabeculectomía; fibrosis cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, infarto de miocardio, fibrosis endomiocárdica, cardiomiopatía hipertrófica (HCM)) y otras afecciones fibróticas misceláneas (fibrosis mediastínica, mielofibrosis,

45 fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Crohn, neurofibromatosis, leiomiomas uterinos (fibroides), rechazo crónico de trasplantes de órganos. Puede haber beneficios adicionales de la inhibición adicional de las integrinas  $\alpha_v\beta_1$ ,  $\alpha_v\beta_5$  o  $\alpha_v\beta_8$ .

50 Además, también se pueden tratar las lesiones precancerosas o los cánceres asociados con las integrinas  $\alpha_v\beta_6$  (estas pueden incluir pero no se limitan a los cánceres de endometrio, de células basales, de hígado, de colon, de cuello uterino, orales, de páncreas, de mama y de ovario, sarcoma de Kaposi, tumores de células gigantes y estroma asociado al cáncer). Las afecciones que pueden derivar beneficios de los efectos sobre la angiogénesis también se pueden beneficiar (por ejemplo, tumores sólidos).

El término "enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de  $\alpha_v\beta_6$ " pretende incluir cualquiera o todas las enfermedades anteriores.

55 En una realización, la enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de  $\alpha_v\beta_6$  es la fibrosis pulmonar idiopática.

En otra realización, la enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de  $\alpha_v\beta_6$  se selecciona de

cicatrización corneal, lesión corneal y cicatrización de heridas corneales.

#### Composiciones

Si bien es posible que para su uso en terapia, un compuesto de la fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, puedan ser administrados como materia prima, es común presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica.

Por lo tanto, la presente invención proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables son como se han descrito antes. El vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes o excipiente o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudiciales para el receptor de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona también un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede ser para uso en el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en la presente memoria.

Además se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un antagonista de integrina  $\alpha_v\beta_6$  que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además se proporciona una composición farmacéutica que comprende de 0,01 a 3000 mg de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo y de 0,1 a 2 g de uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Puesto que los compuestos de la fórmula (I) se destinan para uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos pura en un 60 %, más adecuadamente al menos pura en un 75 % y preferiblemente al menos pura en un 85 %, especialmente al menos pura en un 98 % (% en base peso a peso).

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo. Por lo tanto, tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día. Las composiciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o subdosis diaria (para administración más de una vez al día), como se ha mencionado antes en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, inhalada, intranasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal, ocular o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el vehículo o vehículos o excipiente o excipientes.

En una realización, la composición farmacéutica se adapta para administración oral.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o nubes comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para incorporación en comprimidos o cápsulas se pueden preparar reduciendo el compuesto a un tamaño de partícula fino adecuado (por ejemplo, por micronización) y mezclándolo con un vehículo farmacéutico preparado de manera similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se pueden fabricar preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito antes, y llenando las cubiertas de gelatina formadas. Se pueden añadir a la mezcla en polvo deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido antes de la operación de llenado. También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agaragar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, sabores, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz,



gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.

Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares.

5 Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, mediante granulado o briqueteado (slugging), añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se ha descrito antes, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la solución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y haciéndola pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede pasar a través de la máquina de comprimir y el resultado son briquetas formadas de manera imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen a los troqueles que forman el comprimido por medio de la adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime entonces en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte que fluye libremente y se pueden comprimir en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o de briqueteado. Se puede proporcionar un recubrimiento protector transparente u opaca que consiste en un recubrimiento sellante de shellac, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y una cubierta pulida de cera. Se pueden añadir colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosis unitarias.

Los fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires se pueden preparar en forma farmacéutica unitaria para que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

30 Cuando sea apropiado, las composiciones de dosis unitarias para administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incluyendo material particulado en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también en la forma de sistemas de administración en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo.

40 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica se pueden formular como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las composiciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en una pomada, el ingrediente activo se puede formular con una base de pomada parafínica o con una base de pomada miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite. Los compuestos de esta invención se pueden administrar como gotas oculares tópicas. Los compuestos de esta invención se pueden administrar por vía subconjuntival, intracameral o intravítrea que necesitarían intervalos de administración que son más largos que diariamente.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen gotas oculares en donde el ingrediente activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso. Las formulaciones a ser administradas al ojo tendrán un pH y una osmolalidad oftálmicamente compatibles. Se pueden incluir en una composición de la invención uno o más agentes de ajuste de pH y/o agentes tamponantes oftálmicamente aceptables, incluyendo ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio y lactato de sodio; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y tampones pueden ser incluidos en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo oftálmicamente aceptable. Se pueden incluir en la composición una o más sales oftálmicamente aceptables en una cantidad suficiente para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo oftálmicamente aceptable. Tales sales incluyen las que tienen cationes sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato,

bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito.

El dispositivo de administración ocular puede ser diseñado para la liberación controlada de uno o más agentes terapéuticos con múltiples velocidades de liberación y cinéticas de dosificación sostenida y permeabilidad definidas. La liberación controlada se puede obtener a través del diseño de matrices poliméricas que incorporan diferentes

5 opciones y propiedades de polímeros biodegradables/bioerosionables (por ejemplo, acetato de poli(etilen-vinilo) (EVA), superhidrolizado PVA), hidroxialquilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), policaprolactona, poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico), polianhídrido, de pesos moleculares poliméricos, cristalinidad polimérica, proporciones de copolímero, condiciones de procesamiento, acabado superficial, geometría, adición de excipiente y recubrimientos poliméricos que mejorarán la difusión, erosión, disolución y ósmosis del fármaco.

10 Las formulaciones para la administración de fármacos utilizando dispositivos oculares pueden combinar uno o más agentes activos y adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Por ejemplo, los agentes activos se pueden mezclar con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable, lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábiga, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol

15 polivinílico, comprimidos o encapsulados para administración convencional. Alternativamente, los compuestos se pueden disolver en polietilenglicol, propilenglicol, soluciones coloidales de carboximetilcelulosa, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto y/o diferentes tampones. Los compuestos se pueden mezclar también con composiciones de polímeros tanto biodegradables como no biodegradables y un vehículo o diluyente que tiene una propiedad de retraso temporal. Ejemplos representativos de

20 composiciones biodegradables pueden incluir albúmina, gelatina, almidón, celulosa, dextranos, polisacáridos, poli(D,L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicolida), poli(hidroxibutirato), poli(alquilcarbonato) y poli(ortoésteres) y sus mezclas. Ejemplos representativos de polímeros no biodegradables pueden incluir copolímeros EVA, goma de silicona y poli(metilacrilato), y mezclas de los mismos.

25 Las composiciones farmacéuticas para administración ocular incluyen también composiciones acuosas gelificables *in situ*. Tal composición comprende un agente gelificante en una concentración eficaz para promover la gelificación en contacto con el ojo o con el fluido lagrimal. Los agentes gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a polímeros termoendurecibles. El término "gelificable *in situ*", como se usa en la presente memoria, incluye no solo líquidos de baja viscosidad que forman geles al contacto con el ojo o con el fluido lagrimal, sino que incluye también líquidos más viscosos tales como geles semifluidos y tixotrópicos que presentan un aumento sustancial de la viscosidad o de la rigidez del gel tras la administración al ojo. Véase, por ejemplo, Ludwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3; 57: 1595-639, incorporado a la presente memoria como referencia a efectos de sus enseñanzas de ejemplos de polímeros para uso en la administración ocular de fármacos.

30

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

35 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

Las formas farmacéuticas para administración nasal o inhalada se pueden formular convenientemente como aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.

40 Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, es preferible que el compuesto de la invención esté en una forma con tamaño reducido de partícula, y más preferiblemente la forma de tamaño reducido se obtiene u se puede obtener por micronización. El tamaño de partícula preferible del compuesto o sal de tamaño reducido (por ejemplo, micronizado) se define por un valor D50 de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 micras (por ejemplo, medido utilizando difracción láser).

45 Las formulaciones en aerosol, por ejemplo, para administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol se pueden presentar en cantidades de dosis única o de multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho de recarga para usar con un dispositivo atomizador o inhalador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario, tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora (inhalador de dosis medida)

50 que está destinada a la eliminación una vez que el contenido del recipiente se ha agotado.

55 Cuando la forma farmacéutica comprende un dispensador de aerosol, preferiblemente contiene un propelente adecuado a presión tal como aire comprimido, dióxido de carbono o un propelente orgánico tal como un hidrofluorocarburo (HFC). Los propelentes de HFC adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano. Las formas farmacéuticas en aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bombeo. El aerosol presurizado puede contener una solución o una suspensión del compuesto activo. Esto puede requerir la incorporación de excipientes adicionales, por ejemplo, codisolventes y/o tensioactivos para mejorar las características de dispersión y la homogeneidad de las formulaciones en suspensión. Las formulaciones en solución pueden requerir también la adición de codisolventes tal como etanol. También se pueden incorporar otros modificadores de excipientes

para mejorar, por ejemplo, la estabilidad y/o el sabor y/o las características de masa de partículas finas (cantidad y/o perfil) de la formulación.

Para composiciones farmacéuticas adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, la composición farmacéutica puede ser una composición inhalable en polvo seco. Tal composición puede comprender una base en polvo tal como lactosa, glucosa, trehalosa, manitol o almidón, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo (preferiblemente en forma de tamaño de partícula reducido, por ejemplo, en forma micronizada), y opcionalmente un modificador de las características tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sales metálicas de ácido esteárico tal como estearato de magnesio o de calcio. Preferiblemente, la composición inhalable de polvo seco comprende una mezcla en polvo seco de lactosa y el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. La lactosa es preferiblemente lactosa hidratada, por ejemplo, monohidrato de lactosa y/o es preferiblemente lactosa de grado para inhalación y/o lactosa de grado fino. Preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define porque el 90 % o más (en peso o en volumen) de las partículas de lactosa tienen menos de 1000 micras (micrómetros) (por ejemplo, 10-1000 micras, por ejemplo, 30-1000 micras) de diámetro, y/o el 50 % o más de las partículas de lactosa tienen menos de 500 micras (por ejemplo, 10-500 micras) de diámetro. Más preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define porque el 90 % o más de las partículas de lactosa tienen menos de 300 micras (por ejemplo, 10-300 micras, por ejemplo, 50-300 micras) de diámetro, y/o el 50 % o más de las partículas de lactosa tienen menos de 100 micras de diámetro. Opcionalmente, el tamaño de partícula de la lactosa se define porque el 90 % o más de las partículas de lactosa tienen menos de 100-200 micras de diámetro, y/o el 50 % o más de las partículas de lactosa tienen menos de 40-70 micras de diámetro. De modo muy importante, es preferible que de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 % (por ejemplo, aproximadamente 10 %) (en peso o en volumen) de las partículas tengan menos de 50 micras o menos de 20 micras de diámetro. Por ejemplo, sin limitación, una lactosa de grado de inhalación adecuada es la lactosa E9334 (10 % de finos) (Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Países Bajos).

Opcionalmente, en particular para composiciones inhalables de polvo seco, se puede incorporar una composición farmacéutica para administración inhalada en una pluralidad de recipientes de dosis sellados (por ejemplo, que contienen la composición de polvo seco) montados longitudinalmente en una tira o cinta dentro de un dispositivo de inhalación adecuado. El recipiente se puede romper o abrir a demanda y la dosis de p. ej. la composición de polvo seco se puede administrar inhalada a través del dispositivo, tal como el dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ está descrito, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A, y en tal dispositivo al menos un recipiente para la composición farmacéutica en forma de polvo (siendo el recipiente o recipientes preferiblemente una pluralidad de recipientes de dosis sellados montados longitudinalmente en una tira o cinta) está definido entre dos miembros asegurados uno con otro de forma desprendible; el dispositivo comprende: un medio de definir una estación de apertura para dicho recipiente o recipientes; un medio para desprender los miembros en la estación de apertura para abrir el recipiente; y una salida, que se comunica con el recipiente abierto, a través de la cual el usuario puede inhalar la composición farmacéutica en forma de polvo a partir del recipiente abierto.

Los compuestos de la invención se pueden formular para administración inhalada o intranasal como una formulación fluida para administración desde un dispensador de fluidos, por ejemplo, un dispensador de fluidos que tiene una boquilla dispensadora u orificio dispensador a través del cual se dispensa una dosis medida de la formulación fluida tras la aplicación de una fuerza aplicada por el usuario a un mecanismo de bombeo del dispensador de fluido. Tales dispensadores de fluido generalmente están provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación fluida, siendo dispensables las dosis tras accionamientos secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensador se puede configurar para su inserción en las fosas nasales del usuario para dispensar por pulverización la formulación fluida en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo mencionado está descrito e ilustrado en el documento WO-A-2005/044354, cuyo contenido completo se incorpora a la presente memoria como referencia. El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada sobre un recipiente para contener una formulación fluida. La carcasa tiene al menos una palanca lateral que se puede manejar con los dedos y que se puede mover hacia adentro con respecto a la carcasa para levantar hacia arriba el recipiente en la carcasa y hacer que la bomba comprima y bombee una dosis medida de la formulación desde el vástago de la bomba a través de un orificio nasal de la carcasa. Un dispensador de fluido particularmente preferido es del tipo general ilustrado en las Figuras 30-40 del documento WO-A-2005/044354.

Las composiciones para administración inhalada o intranasal también se pueden administrar al pulmón y a otras regiones del tracto respiratorio por nebulización. Tales composiciones pueden ser soluciones o suspensiones acuosas. Las soluciones para inhalación por nebulización se pueden formular con la adición de agentes tales como ácido o álcali, sales tampón, agentes de ajuste de la isotonicidad, tensoactivos o antimicrobianos, tales como el cloruro de benzalconio (BAC). La composición puede ser estéril y libre de conservantes antimicrobianos. Se puede esterilizar, por ejemplo, por filtración o calentamiento en autoclave. Se puede presentar como una solución no estéril. Una única dosis unitaria de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención se puede proporcionar como una formulación premezclada, premedida, en un único recipiente.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bactericidas y solutos que hacen que

la composición sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en envases unidos o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una forma secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y en última instancia quedará a discreción del médico o veterinario asistente. En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación para administración oral o parenteral contiene preferiblemente de 0,01 a 3000 mg, de 0,1 a 2000 mg, o más típicamente de 0,5 a 1000 mg de un compuesto de la invención calculado como el compuesto parental.

Cada unidad de dosificación para administración nasal o inhalada contiene preferiblemente de 0,001 a 50 mg, más preferiblemente de 0,01 a 5 mg, aún más preferiblemente de 10 a 50 mg, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

Para la administración de una solución o suspensión nebulizada, una unidad de dosificación contiene típicamente de 1 a 15 mg, por ejemplo, de 2 mg a 10 mg, o de 4 mg a 6 mg, que se pueden administrar adecuadamente una vez al día, dos veces al día o más de dos veces al día. El compuesto de la presente invención puede ser proporcionado en un polvo seco o liofilizado para su reconstitución en la farmacia o por el paciente, o puede ser proporcionado, por ejemplo, en una solución salina acuosa.

Cada unidad de dosificación para administración nasal o inhalada contiene preferiblemente de 0,001 a 50 mg, más preferiblemente de 0,01 a 50 mg, aún más preferiblemente de 10 a 50 mg, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden administrar en una dosis diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral o parenteral de 0,01 mg a 3000 mg al día o 0,5 a 1000 mg al día, o una dosis nasal o dosis inhalada de 0,001 a 50 mg al día o 0,01 a 50 mg al día, o 10 a 50 mg, del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre. Esta cantidad se puede administrar en una única dosis al día o más usualmente en un número de subdosis al día (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis), de tal modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal del compuesto se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) *per se*.

Los compuestos de la invención se pueden emplear solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación según la presente invención comprenden, por lo tanto, la administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro agente farmacéuticamente activo. Preferiblemente, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente farmacéuticamente activo. El compuesto o compuestos de la invención y el otro u otros agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Para alcanzar el efecto terapéutico combinado deseado se seleccionarán las cantidades de compuesto o compuestos de la invención y del otro u otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos de administración relativos.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de la invención y al menos otro agente farmacéuticamente activo.

Por lo tanto, en un aspecto, el compuesto y las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden usar en combinación con o incluir uno o más agentes terapéuticos distintos, incluyendo terapias para enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, terapias antifibróticas y terapias para la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, terapias para enfermedades oculares diabéticas y terapias para cicatrización corneal, lesión corneal y cicatrización de heridas corneales.

Las terapias antialérgicas incluyen inmunoterapia antigénica (tales como componentes y fragmentos de veneno de abeja, polen, leche, cacahuete, motivos CpG, colágeno, otros componentes de la matriz extracelular que se pueden administrar como antígenos orales o sublinguales), antihistamínicos (tales como cetirizina, loratidina, acrivastina, fexofenidina, clorfenamina) y corticosteroides (tales como propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, ciclesonida, furoato de mometasona, triamcinolona, flunisolida, prednisolona, hidrocortisona).

Las terapias antiinflamatorias incluyen antiinflamatorios no esteroideos (los AINE) (tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno), moduladores de leucotrienos (tales como montelukast, zafirlukast, pranlukast) y otras terapias antiinflamatorias (tales como inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa, inhibidores de IKK2, inhibidores de p38 (losmapimod, dilmapiomod), inhibidores de elastasa, agonistas de beta2, antagonistas de DP1, antagonistas de DP2, inhibidores de p13K delta, inhibidores de ITK, inhibidores de LP (lisofosfatídico) o inhibidores de FLAP (proteína

activadora de 5-lipoxigenasa) (tales como 3-(3-(*terc*-butiltio)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)bencil)-5-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato) de sodio; agonistas de adenosina a<sub>2a</sub> (tales como adenosina y regadenosón), antagonistas de quimiocinas (tales como antagonistas de CCR3 o antagonistas de CCR4), inhibidores de la liberación de mediadores.

5 Las terapias para enfermedades autoinmunes incluyen DMARDS (tales como metotrexato, leflunomida, azatioprina), terapias biofarmacéuticas (tales como anti-IgE, anti-TNF, anti-interleucinas (tales como anti-IL-1, anti-IL-6, anti-IL-12, anti-IL-17, anti-IL-18), terapias de receptor (tales como etanercept y agentes similares); inmunoterapias no específicas de antígenos (tales como interferón u otras citocinas/quimiocinas, moduladores de receptores de citocinas/quimiocinas, agonistas o antagonistas de citocinas, agonistas de TLR y agentes similares).

10 Otras terapias antifibróticas incluyen inhibidores de la síntesis de TGFβ (tales como pirfenidona), inhibidores de tirosina quinasa dirigidos a quinasas del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) (tales como Nintedanib (BIBF-1120) y mesilato de imatinib (Gleevec)), antagonistas de los receptores de endotelina (tales como ambrisentan o macitentan), antioxidantes (tales como N-acetilcisteína (NAC)); antibióticos de amplio espectro (tales como cotrimoxazol, tetraciclinas (hidrocloruro de minociclina)), los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) (tales como el sildenafil), los anticuerpos y fármacos anti-αvβ<sub>3</sub> (tales como los anticuerpos monoclonales anti-αvβ<sub>6</sub> como los descritos en el documento WO2003100033A2 se pueden usar en combinación, intetumumab, cilengitida) se pueden usar en combinación.

20 Las terapias para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyen broncodilatadores tales como los agonistas β<sub>2</sub> de acción corta, tal como salbutamol), agonistas β<sub>2</sub> de acción prolongada (tales como salmeterol, formoterol y vilanterol), antagonistas muscarínicos de acción corta (tales como bromuro de ipratropio), antagonistas muscarínicos de acción prolongada (tales como tiotropio, umeclidinio).

25 En algunas realizaciones, el tratamiento puede incluir también la combinación de un compuesto de esta invención con otros modos de tratamiento existentes, por ejemplo, los agentes existentes para el tratamiento de enfermedades oculares diabéticas, tales como terapias anti VEGF, por ejemplo, Lucentis®, Avastin® y Aflibercept y esteroides, p. ej., triamcinolona e implantes de esteroides que contienen acetónido de fluocinolona.

30 En algunas realizaciones, el tratamiento también puede incluir la combinación de un compuesto de esta invención con otros modos de tratamiento existentes, por ejemplo, los agentes existentes para el tratamiento de cicatrices corneales, lesiones corneales o curación de heridas corneales, tales como Gentel®, extracto de sangre de ternera, Levofloxacin® y Ofloxacin®.

Los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar para tratar cánceres solos o en combinación con terapias contra el cáncer incluyendo quimioterapia, radioterapia, agentes dirigidos, inmunoterapia y terapia celular o génica.

35 Para los expertos en la técnica, quedará claro que, cuando sea apropiado, el otro u otros ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma de sales, por ejemplo, como sales de metales alcalinos o de aminas o como sales de adición de ácido, o profármacos, o como ésteres, por ejemplo ésteres de alquilo inferior, o como solvatos, por ejemplo hidratos, para optimizar la actividad y/o estabilidad y/o características físicas, tales como solubilidad, del ingrediente terapéutico. También quedará claro que, cuando sea apropiado, los ingredientes terapéuticos se pueden usar en forma ópticamente pura.

40 Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención. Los compuestos individuales de tales combinaciones se pueden administrar de forma secuencial o simultánea en composiciones farmacéuticas separadas o combinadas. Preferiblemente, los compuestos individuales se administrarán simultáneamente en una composición farmacéutica combinada. Los expertos en la técnica podrán apreciar fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

50 Se podrá apreciar que cuando el compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos distintos normalmente administrados por vía inhalada, intravenosa, oral, intranasal, ocular tópica u otra vía, la composición farmacéutica resultante se puede administrar por la misma vía. Alternativamente, los componentes individuales de la composición se pueden administrar por diferentes vías.

La presente invención será ilustrada ahora solo a modo de ejemplo.

### Abreviaturas

55 La siguiente lista proporciona definiciones de ciertas abreviaturas como se usan en la presente memoria. Se puede apreciar que la lista no es exhaustiva, pero el significado de aquellas abreviaturas que no se definen a continuación será fácilmente evidente para los expertos en la técnica.

	Ac	(acetilo)
	BCECF-AM	(éster acetoximetílico de 2',7'-bis-(2-carboxietil)-5-(y-6)-carboxifluoresceína)
	BEH	(tecnología de partículas híbridas con puente de etileno)
	Bu	(butilo)
5	CHAPS	(3 [(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato)
	Chiralcel OD-H	(tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa recubierto sobre gel de sílice de 5 µm)
	Chiralpak AD-H	(tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa recubierto sobre gel de sílice de 5 µm)
	Chiralpak ID	(tris(3-clorofenilcarbamato) de amilosa inmovilizado sobre gel de sílice de 5 µm)
	Chiralpak AS	(tris((S)-afa-metilbencilcarbamato) de amilosa recubierto sobre gel de sílice de 5 µm)
10	CSH	(Tecnología de partículas híbridas de superficie cargada)
	CV	(volumen de columna)
	DCM	(diclorometano)
	DIPEA	(diisopropiletilamina)
	DMF	(N,N-dimetilformamida)
15	DMSO	(dimetilsulfóxido)
	Et	(etilo)
	EtOH	(etanol)
	EtOAc	(acetato de etilo)
	h	(hora/horas)
20	HCl	(ácido clorhídrico)
	HEPES	(ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico)
	LCMS	(cromatografía de líquidos-espectrometría de masas)
	LiHMDS	(hexametildisilazida de litio)
	MDAP	(HPLC autopreparativa dirigida por masas)
25	Me	(metilo)
	MeCN	(acetonitrilo)
	MeOH	(metanol)
	min	minuto/minutos
	MS	(espectro de masas)
30	PdCl <sub>2</sub> (dppf)-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano
	Ph	(fenilo)
	iPr	(isopropilo)
	(R)-BINAP	(R)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
	Si	(sílice)
35	SPE	(extracción en fase sólida)
	TBME	( <i>tert</i> -butil metil éter)
	TEA	(triethylamina)
	TFA	(ácido trifluoroacético)
	THF	(tetrahidrofurano)
40	TLC	(cromatografía en capa fina)

Todas las referencias a salmuera se refieren a una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

#### Detalles experimentales

##### LCMS analítica

La LCMS analítica se realizó en uno de los siguientes sistemas A a C.

- 45 La detección UV en todos los sistemas fue una señal media de una longitud de onda de 220 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electronebulización en modo positivo y negativo con barrido alternativo.

## ES 2 811 119 T3

Los detalles experimentales de LCMS sistemas AC a los que se hace referencia en la presente memoria son los siguientes:

### Sistema A

Columna: columna Acquity UPLC BEH C18, 50 mm × 2,1 mm ID, 1,7 µm

5 Caudal: 1 mL/min.

Temperatura.: 40 °C

Disolventes:

A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoniaco

B: acetonitrilo

10 Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	99	1
1,5	3	97
1,9	3	97
2,0	99	1

### Sistema B

Columna: columna Acquity UPLC BEH C18, 50 mm × 2,1 mm ID, 1,7 µm

Caudal: 1 mL/min

15 Temperatura.: 40 °C

Disolventes

A: solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua

B: solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	97	3
1,5	0	100
1,9	0	100
2,0	97	3

20

### Sistema C

Columna: columna Acquity UPLC CSH C18, 50 mm × 2,1 mm ID, 1,7 µm

Caudal: 1 mL/min.

Temperatura.: 40 °C

25 Disolventes:

A: bicarbonato de amonio 10 mM en agua ajustado a pH 10 con solución de amoniaco

B: acetonitrilo

# ES 2 811 119 T3

Gradiente:

Tiempo(min)	% de A	% de B
0	97	3
1,5	5	95
1,9	5	95
2,0	97	3

## Sistema D

Columna: columna Acquity UPLC CSH C18, 50 mm × 2,1 mm ID, 1,7 µm

5 Caudal: 1 mL/min.

Temperatura.: 40 °C

Disolventes:

A: solución al 0,1 % v/v de ácido fórmico en agua

B: ácido fórmico al 0,1 % v/v en acetonitrilo

10 Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	97	3
1,5	5	95
1,9	5	95
2,0	97	3

## HPLC auto-preparativa dirigida por masas

15 Los productos brutos se purificaron por HPLC MDAP por el siguiente método A. El tiempo de ejecución fue de 15 minutos a menos que se indique otra cosa. La detección en UV para todos los métodos fue una señal media de longitud de onda de 210 nm a 350 nm y los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas utilizando ionización por electronebulización en modo positivo y negativo con barrido alterno.

Método A:

El método A se realizó en una columna XBridge C18 (típicamente 100 mm × 30 mm de diámetro interno (id), 5 µm de diámetro de empaquetamiento) a temperatura ambiente. Los disolventes empleados fueron:

20 A = bicarbonato de amonio acuoso 10 mM ajustado a pH 10 con solución de amoniacó.

B = acetonitrilo.

El gradiente empleado fue:

Tiempo (min)	Caudal (mL/min)	% de A	% de B
0	40	85	15
1	40	85	15
10	40	45	55
11	40	1	99
15	40	1	99



**Preparación de intermedios**

Intermedio 1: (R)-3-(yodometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Un recipiente de reacción de vidrio con camisa de vacío de 5 L (Radley's LARA) se cargó con DCM (2 L), seguido de trifenilfosfina (339 g, 1,29 mol) e imidazol (88 g, 1,29 mol), y se bajó la temperatura a 0 °C. Se añadió entonces yodo (328 g, 1,29 mol) en porciones durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 0 y 5 °C para controlar la exotermia. Durante la adición, se formó un precipitado marrón espeso. Se dejó templar el precipitado a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se añadió en porciones durante 15 minutos una solución de (R)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 g, 994 mmol) (disponible de Fluorochem o BePharm Ltd) en DCM (200 mL), mientras se mantenía la temperatura de reacción entre 24-30 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h, después se diluyó con TBME (8 L), y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, y el residuo (700 g) se trituró en éter dietílico. (2 L) en un baño de hielo - agua para dar 333 g de producto bruto. Una porción de 27 g del producto bruto se purificó por cromatografía en un cartucho de sílice (100 g) eluyendo con un gradiente de 0 - 50 % de acetato de etilo - ciclohexano durante 30 min. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (16,33 g, 5 %) como un aceite amarillo. El material bruto restante (~ 306 g) se purificó por cromatografía en un cartucho de sílice (1,5 kg) eluyendo con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo-ciclohexano más de 9,5 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (233,94 g, 76 %) como un aceite amarillo pálido: LCMS (Sistema A) RT = 1,19 min, 100 %, ES+vo m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 23 (c 1,00 en EtOH).

Intermedio 2: (R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución en agitación de 2-metil-1,8-naftiridina (57,5 g, 399 mmol) (disponible de Manchester Organics) y (R)-3-(yodometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (124,2 g, 399 mmol) (Intermedio 1) en THF (1 L) se enfrió a 0 °C y se trató bajo nitrógeno con una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M, 399 mL, 399 mmol) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. Se sofocó la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio (500 mL) y agua (500 mL) y se añadió acetato de etilo (1 L). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (1 L). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron al vacío. El aceite marrón residual (162 g) se purificó por cromatografía en un cartucho de sílice (750 g) eluyendo con un gradiente de 0 - 100 % de [acetato de etilo en (5 % de MeOH- 95 % de acetato de etilo)] más de 8 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron al vacío para dar el compuesto del título (46,65 g, 36 %) como un sólido anaranjado: LCMS (Sistema A) RT = 0,99 min, 97 %, ES+vo m/z 328 (M+H)<sup>+</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 22 (c 1,00 en EtOH).

Intermedio 3. (R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de (R)-3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 2) (4,0 g, 12 mmol) en EtOH (20 mL) se hidrogenó sobre catalizador húmedo de Rh al 5 %/C (1,2 g) a temperatura ambiente durante la noche. El catalizador se recogió por filtración a través de celita y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (4,0 g, 99 %) como una goma marrón: LCMS (Sistema A) RT = 1,20 min, 95,5 %, ES+vo m/z 332 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 4. (R)-7-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina

A una solución de (R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 3) (18,92 g, 57,1 mmol) en DCM (120 mL) en un baño de agua fría bajo nitrógeno, se añadió gota a gota HCl 4 M en 1,4-dioxano (57,1 mL, 228 mmol). Una vez que se completó la adición, se retiró el baño de agua. Se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró al vacío. El residuo (15,5 g) se purificó en varios lotes sobre cartuchos SCX lavando primero con metanol y después eluyendo con amoníaco 2 M en metanol para dar el compuesto del título (8,94 g, 68 %) como un aceite anaranjado: LCMS (Sistema A) RT = 0,70 min, 100 % ES+vo m/z 232 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 5. (R,E)-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de metilo

A una solución de (R)-7-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermedio 4) (10,6 g, 45,8 mmol) en DCM (200 mL) se añadió DIPEA (14,40 mL, 82 mmol) bajo nitrógeno.

Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió gota a gota (E)-4-bromobut-2-enoato de metilo (5,39 mL, 45,8 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3,75 h y después se diluyó la mezcla de reacción con agua (250 mL). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 100 mL). Las fracciones orgánicas reunidas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío. El residuo (13,94 g) se purificó por cromatografía en un cartucho de sílice (330 g) eluyendo con 0-100 % de EtOAc-(EtOAc-EtOH 3:1) que contiene 1 % de Et<sub>3</sub>N.

Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para dar el compuesto del título (7,66 g, 51 %) como un aceite amarillo, que se solidificó al almacenarlo en el refrigerador. LCMS (Sistema A) RT = 1,02 min, 100 %, ES+vo m/z 330 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 6. 3-(3-bromofenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo

Una solución de (R,E)-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il) but-2-enoato de metilo (Intermedio 5) (2,8 g, 8,5 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) se trató con ácido (3-bromofenil)borónico (disponible de Aldrich) (5,97 g, 29,7 mmol), (R)-BINAP (0,529 g, 0,850 mmol), solución acuosa de KOH (3,8 M, 4,47 mL, 17,00 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (210 mg, 0,425 mmol) y se calentó la mezcla a 95 °C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se concentró al vacío. Se sometió a reparto el residuo entre agua (50 mL) y DCM (50 mL). A las fracciones acuosas, se añadió salmuera (50 mL) y se extrajeron con más DCM (50 mL). Las soluciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 mL), se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de aminopropilo (70 g) eluyendo con un gradiente de 0-100 % de EtOAc-ciclohexano y después por cromatografía de fase inversa en un cartucho Biotage SNAP (120 g) eluyendo con un gradiente de 65-95 % de acetonitrilo-(bicarbonato de amonio acuoso 10 mM ajustado a pH 10 con solución de amoniaco). Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron al vacío para proporcionar (400 mg) del compuesto del título como una mezcla diastereoisómera. LCMS (Sistema A) RT = 1,39 min, ES+vo m/z 486, 488 (M+H)<sup>+</sup>. Los diastereoisómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en columna Chiralcel OJ-H (30 mm x 25 cm) eluyendo con EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal de 30 mL/min, detección a 215 nm. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para dar el compuesto del título:

Isómero 1 (S)-3-(3-bromofenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo (650 mg, 16 %): LCMS (Sistema B) RT = 0,46 min, ES+vo m/z 486, 488 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC quiral analítica RT = 17,9 min en columna Chiralcel OJ-H (4,6 mm id x 25 cm) eluyendo con EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 1 mL/min, detección a 215 nm.

Isómero 2 (R)-3-(3-bromofenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo (103 mg, 2 %): HPLC quiral analítica RT = 14,3 min en columna Chiralcel OJ-H (4,6 mm id x 25 cm) eluyendo con EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 1 mL/min, detección a 215 nm.

#### Intermedio 7. 1-(3-bromofenil)-1H-imidazol

Una suspensión en agitación de 1-bromo-3-yodobenceno (disponible de Apollo) (2,252 mL, 17,67 mmol), 1H-imidazol (2,166 g, 31,8 mmol), yoduro de cobre(I) (0,673 g, 3,53 mmol) y carbonato de cesio (11,52 g, 35,3 mmol) en MeCN (70 mL) se desgasificó (3 veces) y después se calentó a reflujo durante la noche bajo nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró y se concentró el filtrado al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en un cartucho de KP-sílice (100 g) eluyendo con 0-100 % de EtOAc-ciclohexano. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (3,55 g, 90 %) como un aceite incoloro: LCMS (Sistema C) RT = 0,92 min, 99 %, ES+vo m/z 223, 225 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 8. 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol.

A una solución de 1-(3-bromofenil)-1H-imidazol (Intermedio 7) (1,0 g, 4,5 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL), se añadieron bis(pinacolato)diboro (disponible de Aldrich) (1,25 g, 4,93 mmol), diciclohexil-(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,103 g, 0,215 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,062 g, 0,067 mmol), acetato de potasio (1,1 g, 11 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C. Se concentró la reacción al vacío y se mantuvo en el congelador durante el fin de semana. El residuo se sometió a reparto entre DCM (50 mL) y agua (50 mL). Se añadió salmuera (30 mL) a la capa acuosa y se extrajo adicionalmente con DCM (30 mL). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 mL), se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 Biotage SNAP (60 g) eluyendo con acetonitrilo al 30-60 % (que contiene 0,1 % de ácido fórmico)-agua (que contiene 0,1 % de ácido fórmico) (6 CV). Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (594 mg, 49 %) como una goma de color amarillo pálido: LCMS (Sistema D) RT = 0,33 min, ES+vo m/z 189 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Intermedio 9. (1-(3-bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol

A una solución en agitación de 1-(3-bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (descrito en el documento WO2004092140) (500 mg, 1,62 mmol) en THF (10 mL) se añadió DIBAL-H (solución 1 M en THF) (7,12 mL, 7,12 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se sofocó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se diluyó con acetato de etilo (10 mL). Se concentró la fase orgánica y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para obtener el compuesto del título (300 mg, 66 %) como un sólido blanquecino: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,65 (1H, s), 7,50 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,42-7,35 (2H, m), 6,20 (1H, s), 4,68 (2H, m), 2,35 (3 H, s).

#### Intermedio 10. (5-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-il)metanol

A una solución en agitación de (1-(3-bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)metanol (Intermedio 9) (4,0 g, 15 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,8 g, 15 mmol), acetato de potasio (4,41 g, 45 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,22 g, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celita. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se filtró a través de celita. Se concentró el filtrado al vacío y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre sílice florisil eluyendo con un gradiente de 0-5 % de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,4 g, 23 %)

como un aceite marrón: MS ES+vo m/z 315 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 11, 1-(3-bromofenil)-3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol

5 Se colocaron N-acetilacetamida (2,0 g, 20 mmol), hidrocloreto de (3-bromofenil)hidrazina (8,84 g, 39,6 mmol) y piridina (4 mL) en un vial de microondas de 30 mL (Anton Paar). El vial se irradió durante 2 minutos (300 W, 200 °C) con agitación. Se añadió acetato de etilo (15 mL) a la mezcla de reacción para precipitar el hidrocloreto de hidrazina residual, y después se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15 % en hexano para dar el compuesto del título (2,4 g, 43 %) como un sólido amarillo pálido: 1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,65 (1H, br s), 7,55 (1H, m), 7,38-7,34 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,41 (3H, s).

10 Intermedio 12. 3,5-dimetil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol

Se preparó a partir del Intermedio 11 (1,5 g, 5,9 mmol) por un método similar al descrito para el Intermedio 10 para dar el compuesto del título (936 mg, 37 %): MS ES+vo m/z 300 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 13. 4-(3-bromofenil)-3-metil-4H-1,2,4-triazol

15 Se selló en un tubo una mezcla de ácido (3-bromofenil)borónico (disponible de Apollo Scientific) (9,43 g, 46,9 mmol), 3-metil-4H-1,2,4-triazol (disponible de Chemimpex) (3,0 g, 36 mmol), CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23,53 g, 72,2 mmol), yoduro de cobre(I) (688 mg, 3,61 mmol) en DMF (30 mL) y se calentó a 100 °C durante 16 h. Se diluyó la reacción con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. Se purificó el residuo por TLC preparativa eluyendo con EtOAc al 20 % en hexano para dar el compuesto del título (1,3 g, 15 %) como un sólido blanco. TLC R<sub>f</sub> = 0,5 (Fase móvil: EtOAc al 30 %-hexano).

20 Intermedio 14. 3-metil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol

Se preparó a partir del Intermedio 13 (1,2 g, 5 mmol) por un método similar al descrito para el Intermedio 10 para dar el compuesto del título (700 mg, 44 %): MS ES+vo m/z 286 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 15. 2-(1-(3-bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol

25 Una suspensión de 1-(3-bromofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (descrito en el documento WO2004092140) (3,1 g, 10,03 mmol) en THF (7 mL) se trató gota a gota con bromuro de metilmagnesio (60,2 mL, 60,2 mmol) a 0 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se trató gota a gota con KHSO<sub>4</sub> 1 M (20 mL) y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200) eluyendo con acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (2,45 g, 79 %) como un líquido amarillo pálido: MS ES+vo m/z 295 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Intermedio 16. 2-(5-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol

Se preparó a partir del Intermedio 15 (300 mg, 1 mmol) por un método similar al descrito para el Intermedio 10 para dar el compuesto del título (120 mg, 32 %): MS ES+vo m/z 343 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 17. 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol

35 Se calentó a 106 °C una mezcla de 1-bromo-3-yodobenceno (disponible de Apollo Scientific) (1,351 mL, 10,60 mmol), 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (disponible de Aldrich) (2,164 g, 15,91 mmol), CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,37 g, 31,8 mmol) y CuI (404 mg, 2,121 mmol) en acetonitrilo (28 mL).

40 Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de sílice (100 g) eluyendo con 0-100 % de EtOAc-ciclohexano para dar el compuesto del título (2,67 g, 87 %) como un aceite amarillo pálido: LCMS (Sistema C) RT = 1,37 min, 96 %, ES+vo m/z 291, 293 (M+H)<sup>+</sup>; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 8,75 (dd, J 2,6, 1,1 Hz, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H), 7,88 (ddd, J 8,3, 2,2, 0,9 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,44 (t, J 8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J 2,9 Hz, 1H).

Intermedio 18. 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol

45 A una solución de 1-(3-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (Intermedio 17) (1,32 g, 4,54 mmol) en 1,4-dioxano (24 mL), se añadieron diciclohexil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,104 g, 0,218 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (62 mg, 0,068 mmol), acetato de potasio (1,113 g, 11,34 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,267 g, 4,99 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo a 110 °C durante 3 h. Después de enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió a reparto entre agua (30 mL) y EtOAc (30 mL). Se añadió salmuera (30 mL) a la fracción acuosa y se extrajo ésta adicionalmente con EtOAc (40 mL). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 mL), se pasaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de fase inversa en un cartucho C18 Biotage SNAP (60 g) eluyendo con 40-85 % de MeCN-bicarbonato de amonio 10 mM (que contiene 0,1 % de amoníaco) (14 CV). Las fracciones

50

apropiadas se reunieron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (700 mg): LCMS (Sistema D) RT = 1,49 min, ES+vo m/z 339 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 19. 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol

5 Se preparó a partir de 4-(3-bromofenil)-4H-1,2,4-triazol (disponible de Fluorochem) (3,0 g, 13 mmol), de una manera similar al método descrito para la preparación del Intermedio 10 para dar el compuesto del título (1,3 g, 36 %) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) 9,13 (2H, s), 7,84-7,80 (2H, m), 7,58 (1H, br d, J 7,5 Hz), 7,59 (1H, br t, J 7,5 Hz), 1,32 (12H, s).

Intermedio 20. 1-(3-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol

10 Se trató una solución de 1,3-dibromobenceno (20 g, 85 mmol) en DMF (200 mL) con 1H-1,2,3-triazol (6,97 g, 101 mmol), yoduro de cobre(I) (1,62 g, 8,48 mmol), acetilacetato de Fe(III) (6,78 g, 25,4 mmol) y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55,2 g, 170 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 18 h, se filtró a través de celita y se lavó con EtOAc (3 x 200 mL), y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en hexano. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (4 g, 17 %) como un sólido amarillo pálido: MS ES+vo m/z 224, 226 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Intermedio 21, 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol

Se preparó a partir de 1-(3-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol (Intermedio 20) por un método similar al descrito para el Intermedio 10 para dar el compuesto del título (1,5 g, 30 %) como un sólido blanco: MS ES+vo m/z 272 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 22. (R,E)-7-(2-(1-(4-metoxi-4-oxobut-2-en-1-il)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

20 Una solución de Intermedio 5 (270 mg, 0,820 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (247 μL, 1,065 mmol) en THF a 0 °C bajo nitrógeno, se trató gota a gota con LHMDs (1065 μL, 1,065 mmol) durante 5 minutos. Se agitó la solución a 0 °C durante 30 minutos. Se trató la solución con NH<sub>4</sub>Cl acuoso (al 10 %, 5 mL) y se extrajo con 2-MeTHF (5 mL). La fase orgánica se aplicó directamente a un cartucho de sílice (10 g) se eluyó con tolueno-etanol-amoniaco (80-10-1) para dar el compuesto del título (302 mg, 86 %) como una goma amarilla: LCMS (Sistema C) RT = 1,27min, ES+vo m/z 430 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Intermedio 23. Mezcla de 7-(2-((R)-1-((S)-2-(3-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-metoxi-4-oxobutil)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo y 7-(2-((R)-1-((R)-2-(3-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-metoxi-4-oxobutil)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (9:1)

30 Una solución de (5-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-il)metanol (Intermedio 10) (549 mg, 1,746 mmol) en dioxano (1 mL), se trató con KOH acuoso (0,404 mL, 1,536 mmol) seguido por una solución de (R,E)-7-(2-(1-(4-metoxi-4-oxobut-2-en-1-il)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 22) (300 mg, 0,698 mmol) en dioxano (1 mL). La solución se desgasificó bajo nitrógeno/vacío y se trató con R-BINAP (43,5 mg, 0,070 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (17,22 mg, 0,035 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo bajo nitrógeno/vacío y se calentó a 50 °C durante 3 h. Se añadió la mezcla enfriada a agua/salmuera (30 mL; 1:1) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). El extracto seco (MgSO<sub>4</sub>) se evaporó y el residuo se purificó en un cartucho de sílice (20 g) se eluyó con 0-100 % de [EtOAc-isopropanol (3:1)] - EtOAc para dar el compuesto del título (205 mg, 47 %) como una goma de color marrón pálido. La relación de estereoisómeros en el centro bencílico no es evidente por la NMR, pero se puede determinar a partir del material desprotegido (Ejemplo 10) como 9:1: LCMS (Sistema C) RT = 1,30 min, ES+vo m/z 618 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 24. 7-(2-((3R)-1-(2-(3-(3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-metoxi-4-oxobutil)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla 9:1 de Isómero 1: Isómero 2)

45 Se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,018 mL, 0,227 mmol) en DCM (0,1 mL) a una solución de 7-(2-((3R)-1-(2-(3-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-metoxi-4-oxobutil)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 23) (140 mg, 0,227 mmol) y trietilamina (0,063 mL, 0,453 mmol) en DCM (1,5 mL). Se agitó la solución durante 1 hora y el análisis muestra casi completo con evidencia el reemplazo parcial de mesilo por cloruro. La solución se trató con acetonitrilo (2 mL), fluoruro de potasio (13,17 mg, 0,227 mmol) y Kryptofix™ (5,6-benzo-4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacos-5-eno) (85 mg, 0,227 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 h. El análisis muestra sólo presente cloruro, y ningún desplazamiento de fluoro. La mezcla se sometió a reparto entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso (5 mL) y EtOAc (2 x 5 mL) y se evaporó el extracto seco (MgSO<sub>4</sub>). Se disolvió el residuo en DMF (1,5 mL) se trató con 4 equivalentes de KF y Kryptofix™ y se calentó en un recipiente de microondas sellado a 120 °C durante 30 minutos. Se añadió la solución a agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). El extracto seco (MgSO<sub>4</sub>) se evaporó y el residuo se pasó directamente a la siguiente etapa (Ejemplo 11): LCMS (Sistema C) RT = 1,46 min, ES+vo m/z 620 (M+H)<sup>+</sup>.

55

## Intermedio 25. 2-(3-bromofenil)-4-metil-1H-imidazol

Una solución de 3-bromobencimidamida (disponible de Fluorochem) (22 g, 111 mmol), 1-cloropropan-2-ona (16,36 g, 177 mmol) y cloruro de amonio (21,88 g, 409 mmol) en THF (200 mL) se trató bajo nitrógeno con hidróxido de amonio (176 mL, 4532 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo (11,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 mallas) eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se concentraron y el sólido amarillo pálido resultante se trituró en éter dietílico para obtener el compuesto del título (5,2 g, 20 %) como un sólido de color marrón: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9,2 (1H, br), 7,95 (1H, s), 8,70 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,27 (1H, m), 6,83 (1H, s), 2,35 (3H, s).

## Intermedio 26. 2-(3-bromofenil)-1,4-dimetil-1H-imidazol

Una solución de 2-(3-bromofenil)-4-metil-1H-imidazol (Intermedio 25) (5 g, 21 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (2,366 g, 21,09 mmol) en THF (100 mL) se trató con una solución de 18-corona-6 (0,557 g, 2,109 mmol) y yodometano (1,319 mL, 21,09 mmol) en THF (20 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución de salmuera y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Se separó la fase orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo (5,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200) eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se evaporaron para obtener el compuesto del título (2,0 g, 38 %) como un líquido amarillo pálido: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) 7,85 (1H, s), 7,69 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,60 (1H, d, J 7,5 Hz), 7,40 (1H, t, J 7,5 Hz), 6,97 (1H, s), 3,70 (3H, s), 2,15 (3H, s).

## Intermedio 27. 1,4-dimetil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 26 (1 g, 4 mmol) por un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 8 para dar (420 mg, 83 %): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,04 (1H, br s), 7,82 (1H, br d, J 7,5 Hz), 7,70 (1H, br d, J 7,5 Hz), 7,45 (1H, t, J 7,5 Hz), 6,66 (1H, s), 3,66 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,35 (12H, s).

## Intermedio 28. 5-(3-bromofenil)-2,4-dimetil-1H-imidazol

A una solución de (E)-1-bromo-3-(2-nitroprop-1-en-1-il)benceno (U. Jana *et. al.*, Europ. J. Org. Chem. 2013, (22), 4823) (20 g, 83 mmol) en etanol (200 mL) se añadió hidrocloreuro de acetamida (7,81 g, 83 mmol), carbonato de potasio (11,42 g, 83 mmol) y óxido de indio(III) (1,147 g, 4,13 mmol) y se agitó la reacción bajo nitrógeno a 70 °C durante 6 h. La reacción se monitorizó por TLC.

TLC: Fase móvil: 10 % de MeOH en DCM, valor de R<sub>f</sub>: 0,5, detección: UV. Tratamiento: se eliminó el etanol a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL), se lavó con solución de salmuera (250 mL). Se separó la capa orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se trituró el residuo en éter dietílico (50 mL), se recogió el sólido por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (4,4 g, 21 %) como un sólido blanco ES+vo m/z 251, 253 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 29. 5-(3-bromofenil)-2,4-dimetil-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una suspensión de 5-(3-bromofenil)-2,4-dimetil-1H-imidazol (4 g, 16 mmol) (Intermedio 28) en DCM (40 mL) se trató con TEA (5,55 mL, 39,8 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,55 mL, 23,9 mmol), DMAP (0,195 g, 1,593 mmol) a 0 °C y se agitó la mezcla bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua, solución de ácido cítrico, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título. Análisis: LCMS: ES+vo m/z 351 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 30. 2,4-dimetil-5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.

A una solución en agitación de 5-(3-bromofenil)-2,4-dimetil-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,5 g, 12,8 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se añadió acetato de potasio (2,51 g, 25,6 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,90 g, 15,37 mmol). Se purgó la solución con gas argón durante 15 minutos. Se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro-paladio(II) con diclorometano (0,937 g, 1,281 mmol). Se purgó de nuevo con gas argón durante 15 min. Se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita, se lavó con EtOAc (3 x 100 mL) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano. Las fracciones requeridas se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título (4,0 g, 78 %) como un sólido blanco: LCMS ES+vo m/z 399 (M+H)<sup>+</sup>.

Intermedio 31. 2,4-dimetil-5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol

Una solución de 2,4-dimetil-5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 30) (3,9 g, 9,79 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se enfrió bajo nitrógeno a 0 °C y después se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (40 mL) gota a gota durante 10 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con éter dietílico (50 mL). El sólido

resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (50 mL). Se disolvió el sólido en DCM (200 mL) y se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL). Se separó la capa orgánica, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Se trituró el residuo con pentano (50 mL) para obtener el compuesto del título (1,27 g, 37 %) como un sólido blanco: LCMS ES+vo m/z 299 (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 Intermedio 32. 3-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo

Se añadió a un vial de microondas una mezcla de 2,4-dimetil-5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 31) (543 mg, 1,821 mmol), (R,E)-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de metilo (Intermedio 5) (200 mg, 0,607 mmol), (R)-BINAP (41,6 mg, 0,067 mmol) y tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio(I) (22,70 mg, 0,061 mmol). Estos se disolvieron en 1,4-dioxano (10 mL) seguido de la adición de solución de KOH 3,8 M (0,320 mL, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se calentó inmediatamente a 95 °C durante 45 minutos utilizando el sistema de microondas Biotage. Se diluyó la muestra con MeOH y se cargó en una columna SCX (10 g). Se lavó esta con MeOH (2 CV) y después se eluyó utilizando NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo (504 mg) en DMSO:MeOH 1:1 y se cargó en una columna de fase inversa (C18) (12 g), y se eluyó utilizando un gradiente del 30-85 % de solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM-MeCN más de 12 volúmenes de columna. Las fracciones apropiadas se reunieron y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (101 mg, 33 %). LCMS (Sistema C) RT = 1,16 min, 95 %, ES+vo m/z 502 (M+H)<sup>+</sup>. Se separaron los isómeros por HPLC quiral preparativa en una columna Chiralpak IC (250 mm x 30 mm) eluyendo con EtOH al 10 % que contenía 0,2 % de isopropilamina en heptano, caudal 30 mL/min, detección 215 nm para dar:

Isómero 1 (2 mg) [(R)-3-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo]. HPLC quiral analítica RT = 26,3 min, 100 % en columna Chiralpak IC (250 mm x 4,6 mm) eluyendo con EtOH al 10 % que contiene 0,2 % de isopropilamina en heptano, caudal = 1 mL/min, detección a 215 nm.

- 25 Isómero 2 (18 mg) [(S)-3-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo]. HPLC quiral analítica RT = 29,4 min, 100 % en columna Chiralpak IC (250 mm x 4,6 mm) eluyendo con EtOH al 10 % que contiene 0,2 % de isopropilamina en heptano, caudal = 1 mL/min, detección a 215 nm.

Intermedio 33. 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol

30 A una solución de 1-(3-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol (WO2001090108, página 62) (27 g, 121 mmol) en 1,4-dioxano (600 mL) se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (30,6 g, 121 mmol) y acetato de potasio (23,65 g, 241 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min antes de añadir el aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,84 g, 12,05 mmol). Se calentó la mezcla a 100 °C durante 18 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celita. Se lavó el sólido con 1,4-dioxano (50 mL) y el filtrado y los lavados reunidos se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM (30 mL) y se adsorbió sobre gel de sílice (malla 100-200 (30 g) y se eluyó la columna con acetato de etilo al 5 % en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se reunieron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (10,3 g, 31 %) como un sólido de color marrón pálido: ES+vo m/z 272 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC RT = 5,0 min, 98,9 % sobre una Zorbax CN (250 mm X 4,6 mm) eluyendo isocráticamente con EtOH al 20 % en *n*-hexano, caudal 1 mL/min.

- 40 Intermedio 34. (S)-3-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo

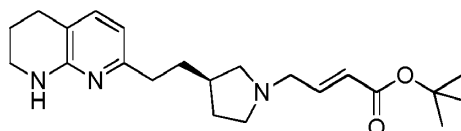
Una solución de ácido (3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)borónico (Intermedio 33) (344 mg, 1,82 mmol), (R,E)-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de metilo (Intermedio 5) (200 mg, 0,607 mmol), (R)-BINAP (41,6 mg, 0,067 mmol) y tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (22,7 mg, 0,061 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió a un vial de microondas y después se añadió una solución de KOH 3,8M (0,320 mL, 1,214 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 60 minutos en un sistema de microondas Biotage. La mezcla se diluyó con MeOH y se cargó en una columna SCX (10 g). Esta se lavó con MeOH (2 CV) y después se eluyó utilizando NH<sub>3</sub> 2 M en MeOH. Las fracciones de amoniaco se evaporaron a presión reducida y el aceite anaranjado resultante (472 mg) se disolvió en DMSO-MeOH 1:1 (2,5 mL) y se purificó por MDAP (Método A). Las fracciones apropiadas se evaporaron bajo nitrógeno en una unidad de purga para obtener el compuesto del título (64 mg, 22 %) como un aceite amarillo. LCMS (Sistema C) RT = 1,15 min, 82 %, ES+vo m/z 475 (M+H)<sup>+</sup>. El producto (60 mg) se disolvió en EtOH (1 mL) y el diastereoisómero principal se separó por HPLC quiral preparativa en una columna Chiralpak AD-H (250 mm x 30 mm) eluyendo con EtOH al 40 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano (que contiene 0,2 % de isopropilamina), caudal = 30 mL/min, detección a 215 nm para dar (S)-3-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo (15 mg): HPLC quiral analítica: RT = 20,0 min, 100 %, en una columna Chiralpak AD-H (4,6 mm x 250 mm) eluyendo con EtOH al 40 % en heptano que contiene 0,2 % de isopropilamina, caudal = 1 mL/min, detección a 215 nm.

Intermedio 35. (E)-4-bromobut-2-enoato de *tert*-butilo

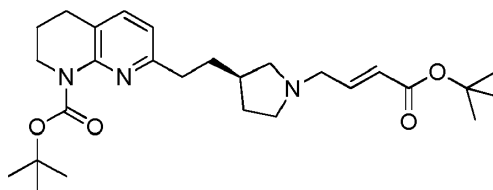
Se burbujeó gas isobutileno (363 mL, 3,82 mol) a través de una solución en agitación de ácido (E)-4-bromobut-2-enoico (Tetrahedron Asymmetry, 2010, 21, 1574) (210 g, 1,27 mmol) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (20,35 mL, 382 mmol) en éter dietílico (1 L) a -40 °C durante 30 min en un autoclave de acero inoxidable. La mezcla se selló en el autoclave y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se enfrió la reacción a 0 °C y después se basificó con trietilamina (250 mL) y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se trituró en *n*-pentano (200 mL) para dar el compuesto del título (140 g, 50 %) como jarabe de color marrón: <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 6,89 (dt, J = 15, 7,5 Hz, 1H), 5,95 (dt, J = 15, 1 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 7,5, 1 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

Intermedio 36. (E)-4-acetoxibut-2-enoato de *tert*-butilo

Una solución en agitación de (E)-4-bromobut-2-enoato de *tert*-butilo (Intermedio 35) (280 g, 1,27 mol) en acetonitrilo (1,2 L) se trató con acetato de potasio (186 g, 1,9 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 4 h y se monitorizó la reacción por TLC (éter dietílico al 10 % en éter de petróleo, R<sub>f</sub> = 0,4, detección por UV). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se eliminó el sólido por filtración y se lavó con éter dietílico (600 mL). Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice eluyendo con éter dietílico al 10 % en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se reunieron y se evaporaron para dar el compuesto del título (148 g, 58 % de rendimiento) como un líquido incoloro: <sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 6,80 (dt, J = 15,5, 5 Hz, 1H), 5,93 (dt, J = 15,5, 2 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 5,2 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

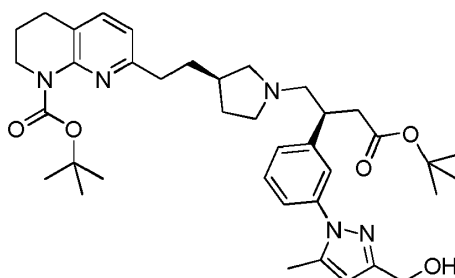
Intermedio 37. (R,E)-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de *tert*-butilo.

Se agitó durante 3 h una mezcla de (R)-7-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermedio 4) (1,305 g, 5,64 mmol), (E)-4-acetoxibut-2-enoato de *tert*-butilo (Intermedio 36) (1,13 g, 5,64 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,207 g, 0,282 mmol) y DIPEA (2,96 mL, 16,92 mmol) en DCM (20 mL). Se sometió a reparto la mezcla de reacción entre solución de cloruro de amonio (50 mL) y DCM (50 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (50 mL). Las capas orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía (KPNH, 110 g, 0-100 % de TBME-ciclohexano) eluyendo durante 60 min. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se concentraron para dar el compuesto del título (1,65 g, 79 %) como un aceite amarillo (relación E:Z, 7,5:1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,06 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 15,6, 6,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,90 (dt, J = 15,6, 1,6 Hz, 1H), 4,66-4,80 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,20 (ddd, J = 6,2, 4,8, 1,8 Hz, 2H), 2,87 (dd, J = 8,4, 7,4 Hz, 1H), 2,66-2,74 (m, 3H), 2,50-2,57 (m, J = 8,2, 4,0, 4,0 Hz, 2H), 2,41-2,50 (m, J = 8,7, 8,7, 6,0 Hz, 1H), 1,98-2,26 (m, J = 8,6 Hz, 3H), 1,87-1,96 (m, J = 11,7, 6,0, 6,0 Hz, 2H), 1,74 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

Intermedio 38. (R,E)-7-(2-(1-(4-(*tert*-butoxi)-4-oxobut-2-en-1-il)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo.

Una solución de (R,E)-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de *tert*-butilo (Intermedio 37) (1,20 g, 3,23 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,890 mL, 3,88 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se trató con solución de LiHMDS (1,0 M, 3,23 mL, 3,23 mmol) y se agitó durante 0,5 h. Se sofocó la reacción con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con DCM (2 x 15 mL). Las capas orgánicas reunidas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (KPNH, 11 g) eluyendo con 0-25 % de EtOAc-ciclohexano durante 40 min. Las fracciones relevantes se reunieron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,29 g, 85 %) como una goma amarilla: LCMS (Sistema C) RT = 1,46 min, 95 %, ES+vo m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>.

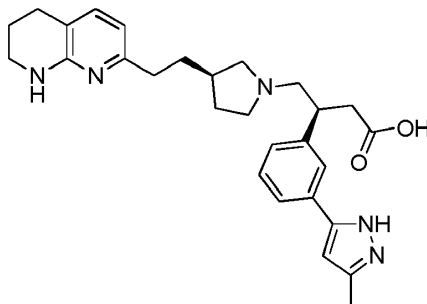
Intermedio 39. 7-(2-((R)-1-((S)-4-(*tert*-butoxi)-2-(3-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-oxobutil)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1 (2H)-carboxilato de *tert*-butilo



5 Se disolvió una mezcla de (R,E)-7-(2-(1-(4-(*tert*-butoxi)-4-oxobut-2-en-1-il)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (5,1 g, 10,8 mmol), 5-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-il)metanol (Intermedio 10) (6,21 g, 20 mmol), KOH (5,69 mL, 21,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL). Se purgó el matraz con nitrógeno durante 5 minutos y después se añadieron (R)-BINAP (0,673 g, 1,08 mmol) y [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (0,267 g, 0,541 mmol). Se calentó la reacción a 90 °C durante 1 h. Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se sometió a reparto entre DCM y agua. La capa orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y se concentró nuevamente al vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa en columna C-18 (400 g) eluyendo con un gradiente de 50-90 % de (NH<sub>3</sub> acuoso al 0,1 % en MeCN)- NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> acuoso 10 mM, más de 15 volúmenes de columna. Las fracciones relevantes se reunieron y se concentraron al vacío para dar el producto como una mezcla de diastereoisómeros (4,11 g, 58 %). LCMS (Sistema C) RT = 1,45 min, 98 %, ES+vo m/z 660 (M+H)<sup>+</sup>. Los dos diastereoisómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una columna Chiralcel OD-H (30 mm x 250 mm) eluyendo con EtOH al 10 % en heptano, caudal 30 mL/min, detección a 215 nm para dar el compuesto del título (3,26 g, 46 %) (diastereoisómero principal): HPLC quiral analítica RT = 16,6 min, 99,8 % en una columna Chiralcel OD-H (4,6 mm x 250 mm) eluyendo con EtOH al 10 % en heptano, caudal 1 mL/min, detección a 215 nm y 7-(2-((R)-1-((R)-4-(*tert*-butoxi)-2-(3-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-oxobutil)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (diastereoisómero menor) (260 mg, 4 %): HPLC quiral analítica. RT = 12,4 min, 100 %.

#### PREPARACIÓN DE EJEMPLOS

Ejemplo 1. ácido (S)-3-(3-(3-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico

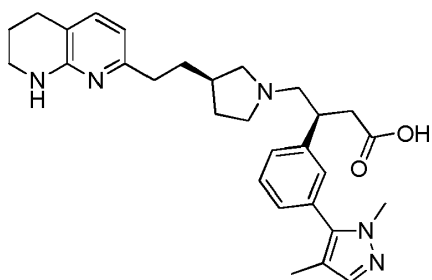


25 Una mezcla de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (disponible de CombiPhos) (43 mg, 0,21 mmol), (S)-3-(3-(bromofenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo (Intermedio 6) (50 mg, 0,10 mmol), fosfato tripotásico (65,5 mg, 0,31 mmol), cloro(di-norbonilfosfina)(2'-dimetilamino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (6 mg, 0,01 mmol) se recogió en etanol (0,5 mL) y agua (0,2 mL) y se calentó a 130 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas (Anton Paar, 600 W). La mezcla de reacción enfriada se purificó por MDAP (Método A) para dar el compuesto del título (17,7 mg, 33 %): LCMS (Sistema B) RT = 0,52 min, ES+vo m/z 474 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) incluye 7,61 (s, 1H), 7,56 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,32 (br s, 1H), 6,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,19-3,26 (m, 3H), 2,88-2,93 (m, 1H), 2,78-2,85 (m, 2H), 2,70-2,76 (m, 1H), 2,51-2,62 (m, 4H), 2,33-2,46 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,74 (quin, J = 6,0 Hz, 2H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,31-1,39 (m, 1H).

35

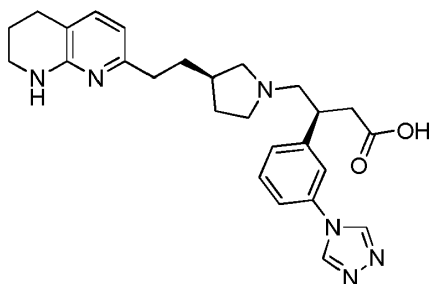


Ejemplo 2. ácido (S)-3-(3-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



5 Se preparó a partir de (S)-3-(3-bromofenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il) butanoato de metilo (Intermedio 6) (98,4 mg, 0,202 mmol) y 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (disponible de CombiPhos) (0,192 mL, 0,809 mmol) de una manera similar a la preparación del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (13,3 mg, 13 %): LCMS (sistema A) RT = 0,80 min, 97 %, ES+vo m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) incluye 7,50 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,36 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,83 (dd, J = 16,5, 6,0 Hz, 1H), 2,62-2,66 (m, 2H), 2,59 (dd, J = 16,5, 7,5 Hz, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 2H), 1,49-1,59 (m, 1H).

Ejemplo 3. ácido (S)-3-(3-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



15 A una mezcla desgasificada de (R,E)-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de metilo (Intermedio 6) (170 mg, 0,516 mmol), 4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (Intermedio 19) (420 mg, 1,55 mmol), (R)-BINAP (32,1 mg, 0,052 mmol) y KOH acuoso (3,8 M, 0,407 mL) en 1,4-dioxano (24 mL), se añadió dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (12,72 mg, 0,026 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas y después se aplicó a un cartucho SCX (50 g) lavado con MeOH (2CV) y después se eluyó con amoníaco 2 M en MeOH (4CV). Las fracciones básicas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (20 g) eluyendo con un gradiente de 0-100 % de EtOAc-ciclohexano. Las fracciones apropiadas se concentraron a presión reducida y el residuo (66,8 mg) se disolvió en MeCN (4 mL) y se trató con NaOH acuoso (2 M, 1,0 mL) y se calentó en un reactor de microondas a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó utilizando una solución acuosa de HCl 2 M y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a un cartucho SCX (10 g), se lavó con MeOH (1 CV) y se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (2 CV). Las fracciones básicas se concentraron al vacío para dar los dos diastereoisómeros del compuesto del título (80 mg). Se separaron los isómeros por HPLC quiral preparativa en una columna Chiralpak ID (30 mm x 25 cm) eluyendo con EtOH al 50 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 30 mL/min, detección a 215 nm para dar después de la evaporación de las fracciones apropiadas el compuesto del título (40 mg, 16 %) como una goma: LCMS (Sistema D) RT = 0,34 min, 98 %, ES+vo m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) incluye 8,48 (s, 2H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,27 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 3,52-3,60 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 2H), 2,87-2,98 (m, 2H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 1H), 1,46-1,58 (m, 1H), 1,34-1,45 (m, 1H); HPLC quiral analítica RT = 13,5 min, en una columna Chiralpak ID (4,6 mm id x 25 cm) eluyendo con EtOH al 50 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 1,0 mL/min, detección a 215 nm.

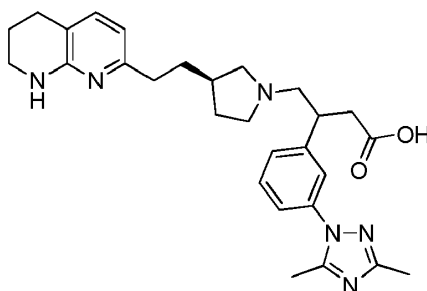
Ejemplos 4-9

Los siguientes ejemplos se prepararon en formato de matriz mediante el siguiente método genérico.

40 Una solución de (R,E)-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de metilo (100 mg, 0,304 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y el éster de boronato apropiado (0,607 mmol) seleccionado de: 3,5-dimetil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol (Intermedio 12), 3-metil-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (Intermedio 14), 2-(5-metil-1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

5 il)fenil)-1H-pirazol-3-il)propan-2-ol (Intermedio 16), 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (Intermedio 18), 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol (Intermedio 21) y 1-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 8), se trató con (R)-BINAP (9,45 mg, 0,015 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (14,97 mg, 0,030 mmol) e hidróxido de potasio acuoso (0,160 mL, 0,608 mmol), se calentó la mezcla a 80 °C durante 5 h, y después se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla para eliminar cualquier material insoluble, se diluyó con DMF (1 mL) y se purificó por MDAP (Método A). El disolvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno en un aparato de purga de placa para dar los productos como mezclas diastereoisoméricas. Los diastereoisómeros se separaron por HPLC quiral preparativa en una columna Chiralcel OJ-H (30 mm x 250 mm) eluyendo con EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 30 mL/min, detección a 215 nm para dar:

Ejemplo 4. ácido 3-(3-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico

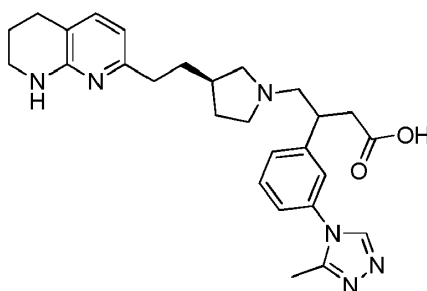


15 Isómero 1 ácido (S)-3-(3-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico (20 mg, 62 %): LCMS (Sistema C) RT = 0,75 min, ES+vo m/z 489 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC quiral analítica en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 mm id x 25 cm) eluyendo con EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 1 mL/min, detección a 215 nm: RT = 22,7 min, 99,5 %;

20 <sup>1</sup>H NMR δ (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) incluye 7,42-7,47 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,21-6,28 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,94-2,05 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H), 1,28-1,38 (m, 1H).

Isómero 2 ácido (R)-3-(3-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico (10 mg, 31 %): HPLC quiral analítica en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 mm id x 25 cm) EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 1 mL/min, detección a 215 nm RT = 13,1 min, 99,5 %.

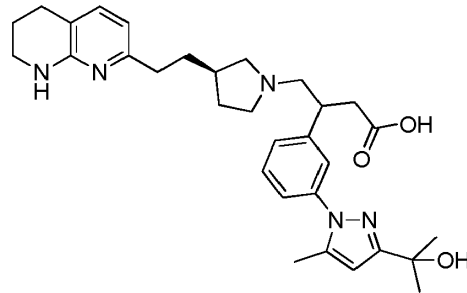
25 Ejemplo 5. ácido (S)-3-(3-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



30 Isómero 1 ácido (S)-3-(3-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico (9 mg): LCMS (Sistema C) RT = 0,77 min, ES+vo m/z 475 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC analítica quiral en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 mm id x 25 cm) EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 1 mL/min, detección a 215 nm: RT = 18,1 min, 99,4 %; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) incluye 9,12 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,21-6,28 (m, 2H), 3,19-3,25 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,53-1,66 (m, 2H), 1,28-1,38 (m, 1H).

35 Isómero 2 ácido (R)-3-(3-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico (4 mg): HPLC quiral analítica en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 mm id x 25 cm) EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 1 mL/min, detección a 215 nm RT = 14,0 min, 99,4 %.

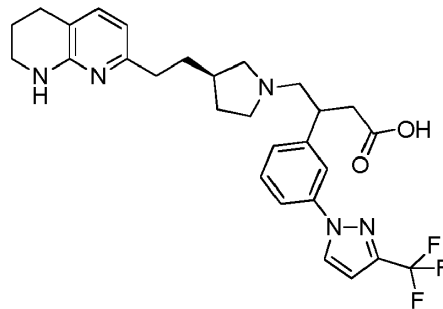
Ejemplo 6. ácido (S)-3-(3-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



5 Isómero 1 ácido (S)-3-(3-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico (6 mg): LCMS (Sistema D) RT = 0,82 min, ES+vo m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) incluye 7,36-7,42 (m, 1H), 7,29 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,94-2,06 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,53-1,66 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,28-1,36 (m, 1H); HPLC quiral analítica en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 mm id x 25 cm) EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 1 mL/min, detección a 215 nm RT = 22,5 min, 99,5 %.

10 Isómero 2 ácido (R)-3-(3-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico (4 mg): HPLC quiral analítica RT = 11,5 min, 99,5 %.

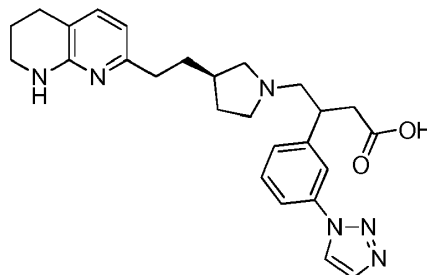
Ejemplo 7. ácido 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butanoico



15 Isómero 1 (25 mg): LCMS (Sistema C) RT = 1,01 min, ES+vo m/z 528 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) incluye 8,72 (br s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 (br s, 1H), 7,00 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,26 (br s, 1H), 6,23 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,53-1,67 (m, 2H), 1,28-1,38 (m, 1H); HPLC quiral analítica en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 mm id x 25 cm) EtOH al 25 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 1 mL/min, detección a 215 nm RT = 14,0 min, 99,5 %.

20 Isómero 2 (23 mg): HPLC quiral analítica RT = 8,5 min, 99,3 %

Ejemplo 8. ácido (S)-3-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico

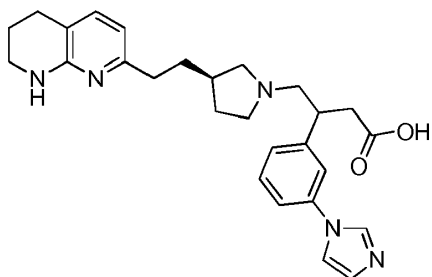


25 Isómero 1 ácido (S)-3-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico (16 mg): LCMS (Sistema C) RT = 0,76 min, ES+vo m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,81 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,73 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (br t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,20-6,28 (m, 2H), 3,22 (br s, 2H), 2,39 (br t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23-2,32 (m, 1H), 1,95-2,06

(m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,53-1,66 (m, 2H), 1,27-1,38 (m, 1H); HPLC quiral analítica en una columna Chiralcel AD-H (4,6 mm id x 25 cm) EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 1 mL/min, detección a 215 nm RT = 19,5 min, 98,8 %.

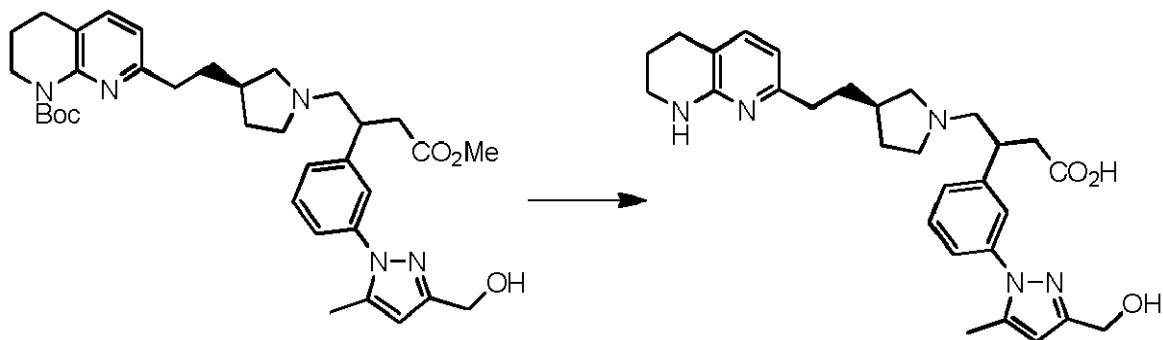
5 Isómero 2 ácido (R)-3-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico (5 mg): HPLC quiral analítica RT = 16,0 min, 99,5 %

Ejemplo 9. ácido 3-(3-(1H-imidazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



10 El Ejemplo 9 se aisló como una mezcla de diastereoisómeros (2,6 mg): LCMS (Sistema C) RT = 0,76 min, 100 %, ES+vo m/z 460 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) incluye 8,25 (br s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 6,94-7,68 (m, 6H<sup>+</sup>), 6,15-6,40 (m, 1H<sup>+</sup>), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,22 (br s, 2H), 2,34-2,42 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,69-1,78 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 2H), 1,27-1,38 (m, 1H) (el espectro muestra una mezcla de diastereoisómeros, que se agrupan con alguna variación en los valores integrales).

15 Ejemplo 10. ácido 3-(3-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico, mezcla 9:1 de Isómero 1:Isómero 2



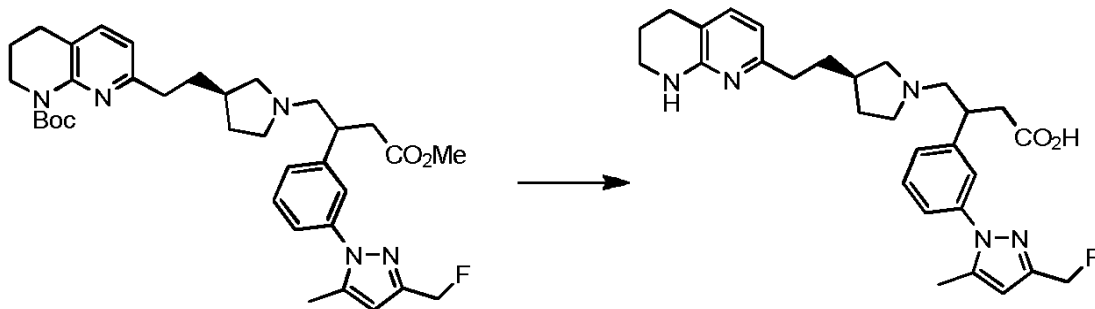
20 Se dejó en agitación durante 2 h una solución de 7-(2-((3R)-1-(2-(3-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-metoxi-4-oxobutil)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 23) (20 mg, 0,032 mmol) en TFA (0,5 mL, 6,49 mmol). Se evaporó la solución bajo una corriente de nitrógeno y se disolvió el residuo en metanol (0,5 mL) y se trató con NaOH (0,5 mL, 1,0 mmol) y se agitó durante 15 h. Se evaporó la mezcla bajo una corriente de nitrógeno para eliminar el metanol y se acidificó con HCl 2 N (0,7 mL). Se liofilizó la solución y el sólido residual se trató con DMSO-MeOH 1:1 (1 mL). Se filtró la suspensión y se purificó la solución por MDAP (Método A) para dar, después de liofilización, el compuesto del título (9,5 mg, 58 %) como una mezcla 9:1 de diastereoisómeros por NMR: LCMS (Sistema C) RT = 0,77 min, ES+vo m/z 504 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) incluye 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,45-3,63 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 2,86 (dd, J = 16,5, 10,0 Hz, 1H), 2,66-2,73 (m, 2H), 2,61-2,67 (m, 1H), 2,53-2,59 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 1H).

30 Los diastereoisómeros (62 mg) obtenidos de otro experimento se separaron por HPLC quiral preparativa en Chiralcel OJ-H (30 mm x 250 mm) eluyendo con EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano (que contiene 0,2 % de isopropilamina), caudal 30 mL/min, detección a 215 nm para dar el compuesto del título

35 Isómero 1 (20 mg). LCMS (Sistema C) RT = 0,76 min, ES+vo m/z 504 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,44-7,39 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,31 (1H, d, J 8,0 Hz), 7,27 (1H, d, J 7,4 Hz), 7,02 (1H, d, J 7,1 Hz), 6,28-6,21 (3H, m), 4,43 (2H, s), 3,50-3,27 (3H, m), 2,91-2,75 (3H, m), 2,74-2,64 (1H, m), 2,64-2,53 (4H, m), 2,48-2,36 (3H, m), 2,35-2,23 (4H, m), 2,08-1,96 (1H, m), 1,95-1,83 (1H, m), 1,79-1,70 (2H, m), 1,66-1,55 (2H, m), 1,40-1,28 (1H, m); HPLC quiral analítica RT = 11,9 min, 99,5 % en Chiralcel OJ-H (4,6 mm id x 250 mm) eluyendo con EtOH al 20 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano, caudal 1 mL/min, detección a 215 nm.

Isómero 2. HPLC quiral analítica RT = 7 min, 99,5 %.

Ejemplo 11. ácido 3-(3-(3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico (mezcla 9:1 de Isómero 1:Isómero 2)

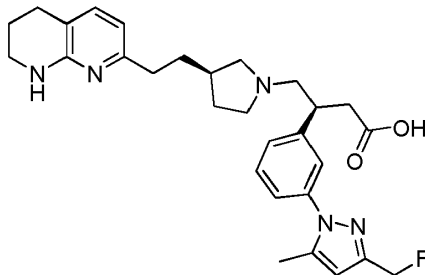


5 Una solución de 7-(2-((3R)-1-(2-(3-(3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-metoxi-4-oxobutil)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 24) (42 mg, 0,068 mmol) en TFA (0,5 mL, 6,5 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el TFA bajo una corriente de nitrógeno y el residuo en metanol (0,7 mL) se trató con NaOH (1 mL, 2,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se acidificó la solución con HCl acuoso (2 N 1,3 mL) y se eliminó el metanol bajo una corriente de nitrógeno. Se liofilizó la solución acuosa y se trató el residuo con DMSO/MeOH (1:1; 1 mL), se filtró y se purificó por MDAP (Método A) para dar el compuesto del título (20 mg, 59 %): LCMS (Sistema C) RT = 0,89 min, ES+vo m/z 506 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) incluye 7,49-7,56 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,36-6,42 (m, 2H), 5,33 (d, J = 48,5 Hz, 2H), 2,86 (br dd, J = 16,0, 10,0 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,82-1,91 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 1H) (los picos enumerados se asocian con el isómero principal).

15 El ácido [18F]3-(3-(3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico se puede preparar de manera similar para su uso como ligando en la tomografía por emisión de positrones (PET) para fines de diagnóstico.

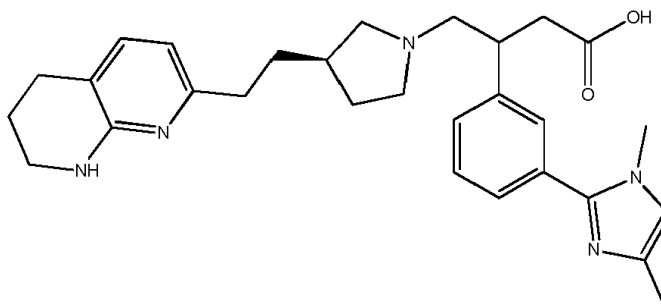
Preparación alternativa del ejemplo 11

ácido (S)-3-(3-(3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico.



20 A una solución de 7-(2-((R)-1-((S)-4-(*tert*-butoxi)-2-(3-(3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-oxobutil)pirrolidin-3-il)etil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 39) (100 mg, 0,152 mmol) en acetonitrilo (3 mL) a temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (0,127 mL, 0,909 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,059 mL, 0,758 mmol). Se calentó la reacción a 65 °C. Después de 30 minutos, la LCMS indicó la conversión en el intermedio cloruro de alquilo. Se sometió a reparto la reacción entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El aceite residual de color anaranjado claro se disolvió en DMF (5,0 mL) y se añadieron fluoruro de potasio (35,2 mg, 0,606 mmol) y 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano (disponible de Aldrich) (228 mg, 0,606 mmol), la solución resultante se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 0,5 h, la LCMS indicó el desplazamiento de cloruro por fluoruro. La mezcla de reacción se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar un aceite marrón. El aceite bruto se disolvió en DCM (1 mL) y se trató con TFA (2 mL) y se agitó durante 2 h. La solución se concentró bajo una corriente de nitrógeno para dar una goma anaranjada y se purificó por MDAP (Método A), se recogieron las fracciones relevantes y se concentraron para dar ácido (S)-3-(3-(3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidina-1-il)butanoico (39,8 mg, 52 %) como una goma incolora: LCMS (Sistema C) RT = 0,97 min, 100 %, ES+vo m/z 506 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 12. ácido 3-(3-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico

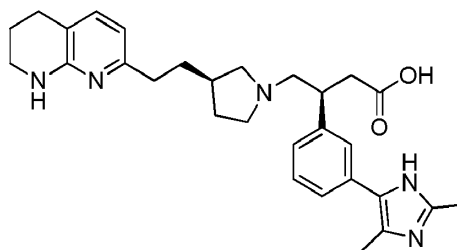


Una mezcla desgasificada de (R,E)-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de metilo (Intermedio 5) (100 mg, 0,304 mmol), 1,4-dimetil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol (Intermedio 27) (272 mg, 0,911 mmol), (R)-BINAP (9,45 mg, 0,015 mmol) y KOH acuoso 3,8 M (0,240 mL, 0,911 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL), se trató con dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (14,97 mg, 0,030 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3,5 h. Se añadió una solución acuosa de KOH (0,240 mL, 0,911 mmol) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 30 minutos. Se filtró la mezcla para eliminar el material insoluble, se diluyó con DMF (1 mL) y se purificó por MDAP (Método A). Las fracciones apropiadas se evaporaron bajo una corriente de nitrógeno en un aparato de purga. El residuo (35 mg) se disolvió en EtOH (1 mL) y los diastereoisómeros se separaron por HPLC quiral en una columna Chiralcel OJ-H (30 mm x 250 mm) eluyendo con EtOH al 25 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano (que contiene 0,2 % de isopropilamina), caudal = 30 mL/min, detección a 215 nm. Después de evaporación de las fracciones apropiadas, se obtuvieron los dos isómeros del compuesto del título:

Isómero 1 ácido (S)-3-(3-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico (16 mg): LCMS (Sistema C) RT = 0,81 min, 100 %, ES+vo m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC quiral analítica en columna Chiralcel OJ-H (4,6 mm id x 25 cm) eluyendo con EtOH al 25 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina) en heptano (que contiene 0,2 % de isopropilamina), caudal 1 mL/min, detección a 215 nm RT = 13,2 min, 99,5 %; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,48 (1H, s), 7,44 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,35 (1H, t, J 7,6 Hz), 7,26 (1H, d, J 7,7 Hz), 7,01 (1H, d, J 6,6 Hz), 6,92 (1H, s), 6,32-6,21 (2H, m), 3,30-3,21 (4H, m), 3,18 (3H, s), 2,85-2,76 (2H, m), 2,75-2,63 (2H, m), 2,63-2,54 (3H, m), 2,46-2,30 (3H, m), 2,23 (1H, t, J 8,0 Hz), 2,12 (3H, s), 2,04-1,92 (1H, m), 1,92-1,82 (1H, m), 1,79-1,69 (2H, m), 1,67-1,53 (2H, m), 1,37-1,27 (1H, m).

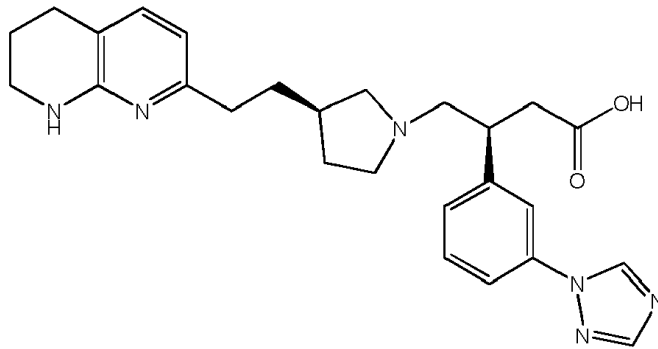
Isómero 2 ácido (R)-3-(3-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico (6 mg): HPLC quiral analítica RT = 7,6 min, 99,3 %.

Ejemplo 13. sal de sodio del ácido (S)-3-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



Se añadió NaOH (2 M en MeOH) (108 µL, 0,215 mmol) a una solución en agitación de 3-(3-(2,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo (Intermedio 32 Isómero 2) (18 mg, 0,036 mmol) en metanol (40 µL) y DCM (320 µL). Se dejó la solución en agitación a temperatura ambiente en un matraz tapado durante la noche. Se evaporó el disolvente bajo nitrógeno para dar un sólido blanquecino (47 mg). La muestra se disolvió en DMSO:MeOH 1:1 y se purificó por MDAP (Método A). Se eliminó el disolvente de las fracciones apropiadas para obtener el compuesto del título (8,49 mg, 49 %) como una goma incolora: LCMS (Sistema C) RT = 0,77 min, 99 %, ES+vo m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 7,47-7,30 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,25-3,20 (m, 3H), 2,90-2,67 (m, 4H), 2,60 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,55-2,52 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 3H), 2,35-2,27 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,77-1,70 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 1H).

Ejemplo 14, sal de sodio del ácido (S)-3-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



5 Se añadió NaOH (2 M en MeOH) (31,6  $\mu$ L, 0,063 mmol) a una solución en agitación de (S)-3-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo (15 mg, 0,032 mmol) en MeOH (60  $\mu$ L) y DCM (0,32 mL). Se dejó la solución en agitación a temperatura ambiente en un recipiente sellado durante 6 h. Se evaporó el disolvente en una unidad de purga bajo nitrógeno durante la noche. El sólido blanco residual se disolvió en DMSO-MeOH 1:1 (0,8 mL) y se purificó por MDAP (Método A). Se eliminó el disolvente de las fracciones apropiadas para obtener el compuesto del título (12 mg, 82 %) como un sólido blanquecino. LCMS (Sistema C) RT = 0,75 min, 100 %, ES+vo m/z 461 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  9,29 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,70 (br d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,32 (br, 1H), 6,25 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,23 (br, 3H), 2,92 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,47-2,45 (m, 1H, oscurecido por DMSO), 2,41 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,40-1,32 (m, 1H).

## 15 Ensayos biológicos

### Ensayos de adhesión celular

Los reactivos y métodos utilizados fueron los descritos [Ludbrook *et al.*, Biochem. J. 2003, 369, 311], con los siguientes puntos de aclaración. Se utilizaron las siguientes líneas celulares, con ligandos entre paréntesis: K562- $\alpha_5\beta_1$  (Fibronectina), K562- $\alpha_v\beta_3$  (LAP-b<sub>1</sub>), K562- $\alpha_v\beta_5$  (Vitronectina), K562- $\alpha_v\beta_6$  (LAP-b<sub>1</sub>), K562- $\alpha_v\beta_8$  (LAP-b<sub>1</sub>). El catión divalente utilizado para facilitar la adhesión fue MgCl<sub>2</sub> 2 mM. La adhesión se cuantificó por medio del marcado de las células con el colorante fluorescente BCECF-AM (Life Technologies), donde las suspensiones de células a 3 x 10<sup>6</sup> células/mL se incubaron con 0,33 mL/mL de BCECF-AM 30 mM a 37 °C durante 10 minutos, antes de dispensarlas a la placa de ensayo. A la conclusión del ensayo las células que estaban adheridas se lisaron utilizando 50  $\mu$ L/pocillo de Triton X-100 al 0,5 % en H<sub>2</sub>O para liberar la fluorescencia. La intensidad de fluorescencia se detectó utilizando un lector de placas Envision® (Perkin Elmer). Para los antagonistas activos en el ensayo, los datos se ajustaron a una ecuación logística de 4 parámetros para determinaciones de IC<sub>50</sub>.

Las afinidades medias (pIC<sub>50</sub>) del Ejemplo 1 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6$  pIC<sub>50</sub> = 8,5;  $\alpha_v\beta_3$  pIC<sub>50</sub> = 7,2;  $\alpha_v\beta_5$  pIC<sub>50</sub> = 8,1;  $\alpha_v\beta_8$  pIC<sub>50</sub> = 8,2.

30 Las afinidades medias (pIC<sub>50</sub>) del Ejemplo 2 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6$  pIC<sub>50</sub> = 8,0;  $\alpha_v\beta_3$  pIC<sub>50</sub> = 5,8;  $\alpha_v\beta_5$  pIC<sub>50</sub> = 7,2;  $\alpha_v\beta_8$  pIC<sub>50</sub> = 7,9.

Las afinidades medias (pIC<sub>50</sub>) del Ejemplo 3 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6$  pIC<sub>50</sub> = 8,7;  $\alpha_v\beta_3$  pIC<sub>50</sub> = 6,3;  $\alpha_v\beta_5$  pIC<sub>50</sub> = 7,3;  $\alpha_v\beta_8$  pIC<sub>50</sub> = 8,2;  $\alpha_v\beta_1$  pIC<sub>50</sub> = 7,6-

Las afinidades medias (pIC<sub>50</sub>) del Ejemplo 4 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6$  pIC<sub>50</sub> = 8,5;  $\alpha_v\beta_3$  pIC<sub>50</sub> = 5,9;  $\alpha_v\beta_5$  pIC<sub>50</sub> = 6,8;  $\alpha_v\beta_8$  pIC<sub>50</sub> = 7,9;  $\alpha_v\beta_1$  pIC<sub>50</sub> = 7,3.

35 Las afinidades medias (pIC<sub>50</sub>) del Ejemplo 5 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6$  pIC<sub>50</sub> = 8,3;  $\alpha_v\beta_3$  pIC<sub>50</sub> = 6,4;  $\alpha_v\beta_5$  pIC<sub>50</sub> = 7,5;  $\alpha_v\beta_8$  pIC<sub>50</sub> = 8,0;  $\alpha_v\beta_1$  pIC<sub>50</sub> = 7,1.

Las afinidades medias (pIC<sub>50</sub>) del Ejemplo 6 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6$  pIC<sub>50</sub> = 7,9;  $\alpha_v\beta_3$  pIC<sub>50</sub> = 5,4;  $\alpha_v\beta_5$  pIC<sub>50</sub> = 6,7;  $\alpha_v\beta_8$  pIC<sub>50</sub> = 7,3.

40 Las afinidades medias (pIC<sub>50</sub>) del Ejemplo 7 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6$  pIC<sub>50</sub> = 8,2;  $\alpha_v\beta_3$  pIC<sub>50</sub> = 6,2;  $\alpha_v\beta_5$  pIC<sub>50</sub> = 7,3;  $\alpha_v\beta_8$  pIC<sub>50</sub> = 7,6.

Las afinidades medias (pIC<sub>50</sub>) del Ejemplo 8 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6$  pIC<sub>50</sub> = 8,5;  $\alpha_v\beta_3$  pIC<sub>50</sub> = 6,6;  $\alpha_v\beta_5$  pIC<sub>50</sub> = 7,5;  $\alpha_v\beta_8$  pIC<sub>50</sub> = 8,2;  $\alpha_v\beta_1$  pIC<sub>50</sub> = 7,3.

Las afinidades medias (pIC<sub>50</sub>) del Ejemplo 9 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6$  pIC<sub>50</sub> = 8,2;  $\alpha_v\beta_3$

$pIC_{50} = 5,9$ ;  $\alpha_v\beta_5 pIC_{50} = 7,3$ ;  $\alpha_v\beta_8 pIC_{50} = 7,6$ .

Las afinidades medias ( $pIC_{50}$ ) del Ejemplo 10 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6 pIC_{50} = 8,6$ ;  $\alpha_v\beta_3 pIC_{50} = 6,2$ ;  $\alpha_v\beta_5 pIC_{50} = 6,8$ ;  $\alpha_v\beta_8 pIC_{50} = 8,0$ .

5 Las afinidades medias ( $pIC_{50}$ ) del Ejemplo 11 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6 pIC_{50} = 8,5$ ;  $\alpha_v\beta_3 pIC_{50} = 5,9$ ;  $\alpha_v\beta_5 pIC_{50} = 6,8$ ;  $\alpha_v\beta_8 pIC_{50} = 7,8$ ;  $\alpha_v\beta_1 pIC_{50} = 7,2$ -

Las afinidades medias ( $pIC_{50}$ ) del Ejemplo 12 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6 pIC_{50} = 8,6$ ;  $\alpha_v\beta_3 pIC_{50} = 5,6$ ;  $\alpha_v\beta_5 pIC_{50} = 6,7$ ;  $\alpha_v\beta_8 pIC_{50} = 8,0$ .

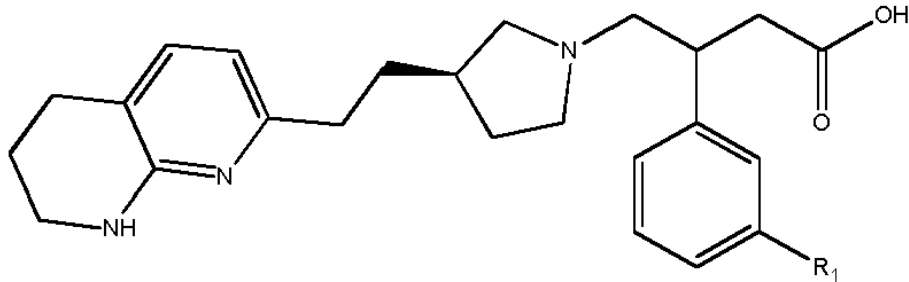
Las afinidades medias ( $pIC_{50}$ ) del Ejemplo 13 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6 pIC_{50} = 8,6$ ;  $\alpha_v\beta_3 pIC_{50} = 6,5$ ;  $\alpha_v\beta_5 pIC_{50} = 7,0$ ;  $\alpha_v\beta_8 pIC_{50} = 8,0$ ;  $\alpha_v\beta_1 pIC_{50} = 7,0$ .

10 Las afinidades medias ( $pIC_{50}$ ) del Ejemplo 14 en los ensayos de adhesión celular fueron, para  $\alpha_v\beta_6 pIC_{50} = 8,9$ ;  $\alpha_v\beta_3 pIC_{50} = 6,6$ ;  $\alpha_v\beta_5 pIC_{50} = 7,5$ ;  $\alpha_v\beta_8 pIC_{50} = 8,2$ ;  $\alpha_v\beta_1 pIC_{50} = 7,0$ .



REIVINDICACIONES

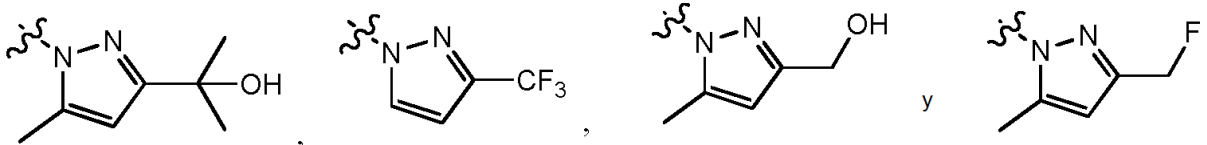
1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde R<sub>1</sub> representa un heterociclo aromático de cinco miembros seleccionado de

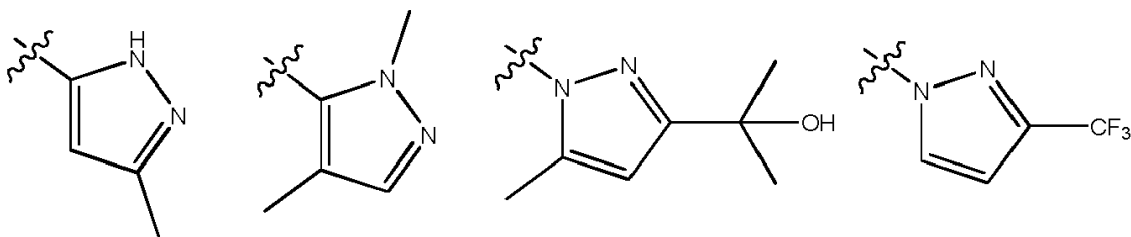
- 5 - un pirazol mono o disustituido unido en C, sustituido con uno o dos de los grupos seleccionados de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxiopropan-2-ilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo fluorometilo,
- un triazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, sustituido con uno o dos de los grupos seleccionados de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxiopropan-2-ilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo fluorometilo,
- 10 - un imidazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, sustituido con uno o dos de los grupos seleccionados de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxiopropan-2-ilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo fluorometilo, y
- 15 - un grupo seleccionado de:

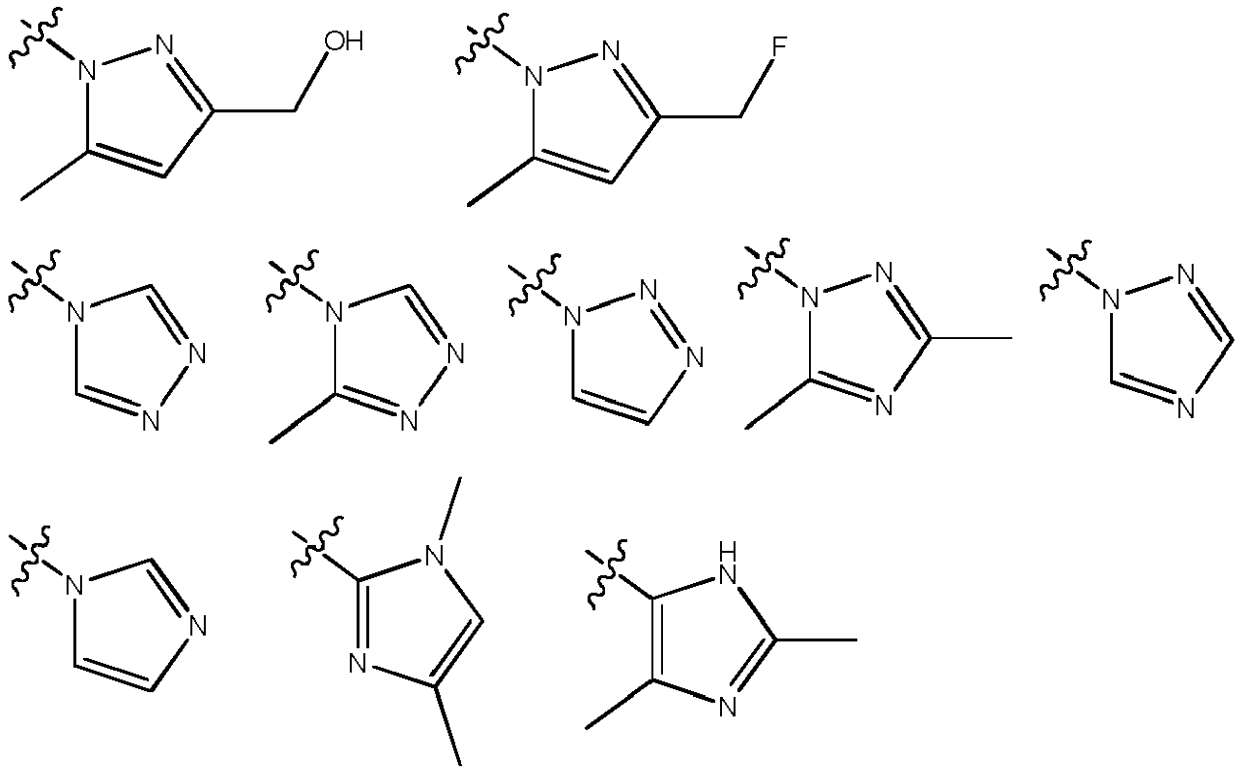


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> representa un heterociclo aromático de cinco miembros seleccionado de un triazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C o un imidazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, cuyo heterociclo aromático de cinco miembros puede estar sustituido con uno o dos de los grupos seleccionados de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxiopropan-2-ilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo o un grupo fluorometilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 3. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R<sub>1</sub> representa un grupo seleccionado de:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

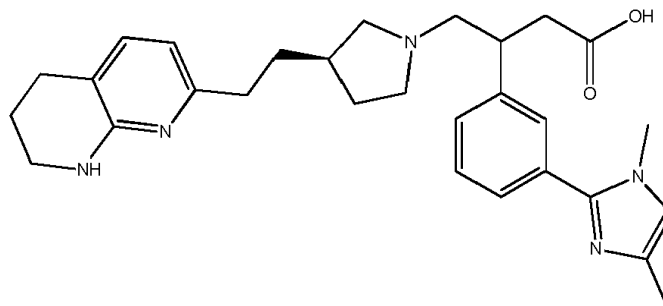
5 4. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que  $R_1$  representa un pirazol mono o disustituido unido en C, seleccionado de 3-metil-1H-pirazol-5-ilo, y 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que  $R_1$  se selecciona de -(2-hidroxiopropan-2-il)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilo, 3-(hidroximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo, y 3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que  $R_1$  representa un triazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, seleccionado de 4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-ilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo y 1H-1,2,4-triazol-1-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

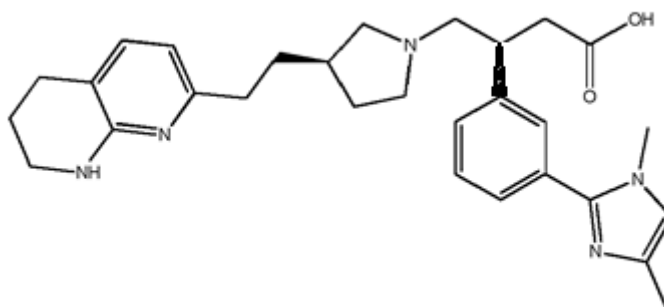
15 7. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que  $R_1$  representa un imidazol opcionalmente mono o disustituido unido en N o en C, seleccionado de 1H-imidazol-1-ilo y mono- o di-metil-imidazol, 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 4-metil-1H-imidazol-2-ilo, (1,4-dimetil-1H-imidazol-2-ilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, que es ácido 3-(3-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, que es ácido (S)-3-(3-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.
- 5 11. Un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 13. Ácido [18F]3-(3-(3-(fluorometil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirolidin-1-il)butanoico.