

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 000**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2017 PCT/EP2017/056525**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.09.2017 WO17162570**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2017 E 17712108 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3433254**

54 Título: **Naftiridinas como antagonistas de integrinas**

30 Prioridad:

21.03.2016 GB 201604680

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

25.03.2021

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-CRAWFORD, MATTHEW HOWARD
JAMES;
HANCOCK, ASHLEY PAUL;
LEMMA, SEBLE;
PRITCHARD, JOHN MARTIN;
PROCOPIOU, PANAYIOTIS ALEXANDROU y
SOLLIS, STEVEN LESLIE**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 814 000 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

Naftiridinas como antagonistas de integrinas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirrolidina que son antagonistas de integrina $\alpha_v\beta_6$, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a su uso en terapia, especialmente en el tratamiento de afecciones para las cuales está indicado un antagonista de integrina $\alpha_v\beta_6$, al 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 $\alpha_v\beta_6$.

Antecedentes de la invención

10 Las proteínas de la superfamilia Integrina son receptores heterodiméricos de la superficie celular, compuestos de una subunidad alfa y beta. Se han informado al menos 18 subunidades alfa y 8 beta, que han demostrado formar 24 heterodímeros alfa/beta distintos. Cada cadena comprende un gran dominio extracelular (> 640 aminoácidos para la subunidad beta, > 940 aminoácidos para la subunidad alfa), con una región que abarca la membrana de aproximadamente 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 plétora de biología celular, incluida la adhesión celular a la matriz extracelular, las interacciones célula-célula y los efectos sobre la migración celular, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia (Barczyk et al, Cell and Tissue Research, 2010, 339, 269).

15 Los receptores de integridad interactúan con proteínas de unión a través de interfaces cortas de unión proteína-proteína. La familia de integrinas se puede agrupar en subfamilias que comparten motivos de reconocimiento de unión similares en tales ligandos. Una subfamilia principal son las integrinas RGD, que reconocen ligandos que contienen un motivo RGD (arginina-glicina-ácido aspártico) dentro de su secuencia de proteínas. Hay 8 integrinas en esta subfamilia, a saber $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_{11b}\beta_3$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_8\beta_1$, donde la nomenclatura demuestra que $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, & $\alpha_v\beta_8$ comparten una subunidad α_v común con una subunidad β común, y $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$ & $\alpha_8\beta_1$ comparten una subunidad β_1 común con una subunidad α divergente. Se ha demostrado que la subunidad β_1 se empareja con 11 subunidades α diferentes, de las cuales solo las 3 mencionadas anteriormente reconocen comúnmente el motivo del péptido RGD (Humphries et al, Journal of Cell Science, 2006, 119, 3901).

20 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 (LAPs) del factor de crecimiento transformante β_1 y β_3 (TGF β_1 y TGF β_3). La unión de la integridad a los LAP de TGF β_1 y TGF β_3 se ha demostrado en varios sistemas para permitir la activación de las actividades biológicas TGF β_1 y TGF β_3 , y las subsecuentes biología impulsadas por TGF β (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 la enfermedad. Tales enfermedades incluyen enfermedades fibróticas (Margadant et al, informes EMBO, 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).

25 Un número significativo de antagonistas de integrinas α_v (Goodman et al, Trends in Pharmacological Sciences, 2012, 33, 405) se han divulgado en la literatura, incluidos anticuerpos inhibidores, péptidos y moléculas pequeñas. Para los anticuerpos, estos incluyen los antagonistas pan- α_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 cilengitida es un antagonista de péptidos cíclicos que inhibe tanto a $\alpha_v\beta_3$ como a $\alpha_v\beta_5$ 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 para actuar como antagonistas de diferentes combinaciones de integrinas α_v permite generar novedosos agentes adaptados a las indicaciones específicas de la enfermedad.

30 La fibrosis pulmonar representa la etapa final de varias enfermedades pulmonares intersticiales, incluidas 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 mortal con una supervivencia típica de 3 a 5 años después del diagnóstico. La fibrosis en la IPF es generalmente progresiva, refractaria a la intervención farmacológica actual y conduce inexorablemente a insuficiencia respiratoria debido a la obliteración de las unidades alveolares funcionales. La IPF afecta a aproximadamente 500.000 personas en los Estados Unidos y Europa.

35 Existen datos de inmunohistoquímica experimental *in vitro*, en animales y en pacientes con IPF para apoyar un papel clave para la integrina restringida epitelialmente, $\alpha_v\beta_6$, en la activación de TGF β_1 . La expresión de esta integrina es baja en los tejidos epiteliales normales y está significativamente sobreexpresada en epitelios lesionados e inflamados, incluido el epitelio activado en IPF. El direccionamiento a esta integrina, por lo tanto, reduce la posibilidad teórica de interferir con papeles homeostáticos más amplios de TGF β . Se ha demostrado que la inhibición parcial de la integrina $\alpha_v\beta_6$ por el 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, $\alpha_v\beta_6$ también se considera un importante promotor de la enfermedad

fibrótica de otros órganos, incluidos el hígado y los riñones (revisado en Henderson NC et al Integrin-mediated regulation of TGFβ in Fibrosis, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* 2013 1832:891-896), lo que sugiere que un antagonista de α_vβ₆ podría ser eficaz en el tratamiento de enfermedades fibróticas en múltiples órganos.

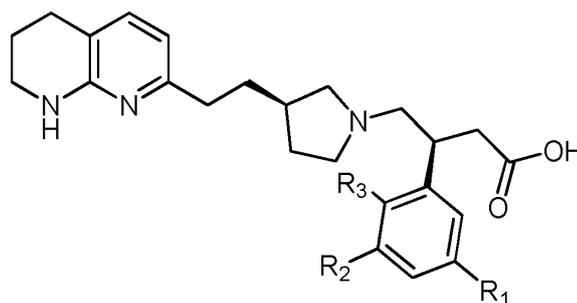
De acuerdo con la observación de que varias integrinas de unión a RGD pueden unirse y activar el TGFβ, recientemente se han implicado diferentes integrinas α_v en la enfermedad fibrótica (Henderson NC et al Targeting of α_v integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs *Nature Medicine* 2013 Vol 19, Number 12: 1617-1627; Sarrazy V et al Integrins α_vβ₅ and α_vβ₃ promote latent TGF-β1 activation by human cardiac fibroblast contraction *Cardiovasc Res* 2014 102:407-417; Minagawa S et al Selective targeting of TGF-β activation to treat fibroinflammatory airway disease *Sci Transl Med* 2014 Vol 6, Issue 241: 1-14; Reed NI et al. The α_vβ₁ 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 contra miembros específicos de las familias de integrinas de unión a RGD, o con huellas selectivas específicas dentro de la familia de integrinas de unión a RGD, pueden ser efectivos en el tratamiento de enfermedades fibróticas en múltiples órganos.

Se han descrito relaciones SAR de una serie de antagonistas de integrina contra α_vβ₃, α_vβ₅, α_vβ₆ and α_vβ₈ (Macdonald, SJF et al. Structure activity relationships of α_v integrin antagonists for pulmonary fibrosis by variation in aryl substituents. *ACS MedChemLett* 2014, 5, 1207-1212. 19 Sept 2014). El documento WO2014154725 divulga derivados de naftiridina útiles como antagonistas de integrinas alfa-V-beta-6.

Es un objeto de la invención proporcionar antagonistas de α_vβ₆, incluidos aquellos con actividades contra otras integrinas α_v, tales como α_vβ₁, α_vβ₃, α_vβ₅ o α_vβ₈.

20 Sumario de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

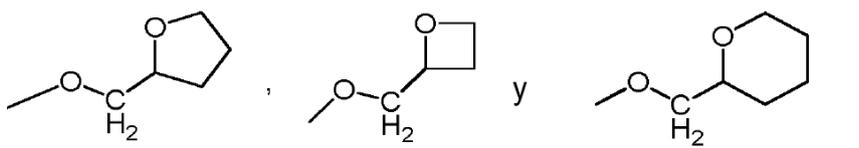
en la que

25 bien sea R₁ y R₂ representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo -O-CR₅R₆-CR₇R₈-O (alquilo C₁₋₃) en el que R₅, R₆, R₇ y R₈ representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo; o uno de R₅ o R₆ representa -CH₂OMe;

con la condición de que R₁ y R₂ no puedan representar ambos hidrógeno;

o R₂ representa hidrógeno y R₁ representa

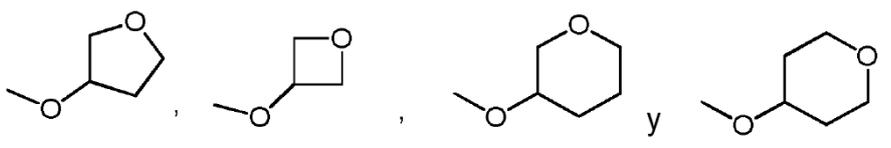
(i) un grupo seleccionado de



30

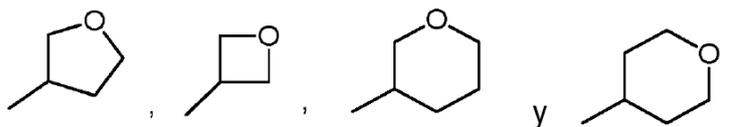
o

(ii) un grupo seleccionado de

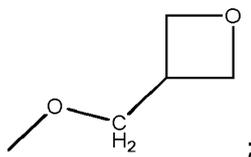


o

(iii) un grupo seleccionado de



5 o R₂ representa hidrógeno y R₁ representa



o R₂ representa hidrógeno y R₁ representa un grupo -O(CH₂)₃OMe;

o uno de R₁ y R₂ representa un grupo -O(CH₂)₂OMe y el otro representa -O(CH₂)₂F;

10 y R₃ representa hidrógeno o flúor; con la condición de que donde R₁ y R₂ representen ambos algo diferente al hidrógeno, entonces R₃ representa hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad antagonista de la integrina α_vβ₆ y se cree que son de uso potencial para el tratamiento de ciertos trastornos. El término actividad antagonista de α_vβ₆ incluye la actividad inhibidora de α_vβ₆ en el presente documento.

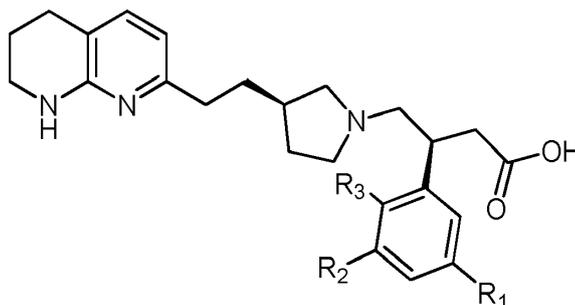
15 En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en terapia, en particular en el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de integrina α_vβ₆.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de 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 α_vβ₆.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



(I)

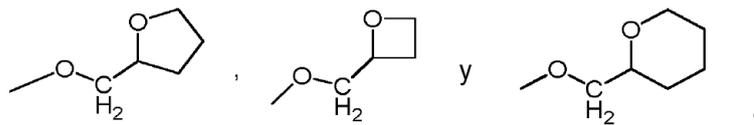
en la que

bien sea R_1 y R_2 representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo $-O-CR_5R_6-CR_7R_8-O$ (alquilo C_{1-3}) en el que R_5 , R_6 , R_7 y R_8 representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo; o uno de R_5 o R_6 representa $-CH_2OMe$;

5 con la condición de que R_1 y R_2 no puedan representar ambos hidrógeno;

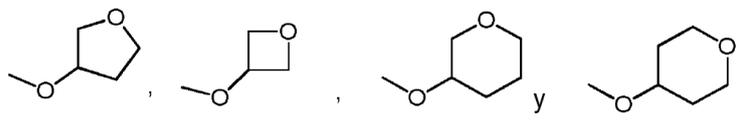
o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa

(i) un grupo seleccionado de



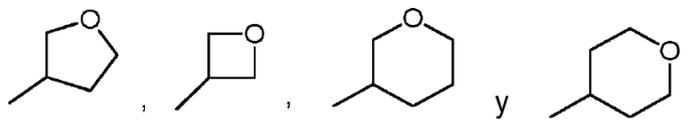
o

10 (ii) un grupo seleccionado de

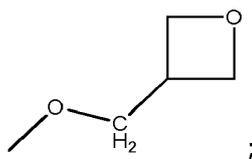


o

(iii) un grupo seleccionado de



15 o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa



o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa un grupo $-O(CH_2)_3OMe$;

o uno de R_1 y R_2 representa un grupo $-O(CH_2)_2OMe$ y el otro representa $-O(CH_2)_2F$;

o one of R_1 and R_2 represents a group $-O(CH_2)_2OMe$ and the other represents $-O(CH_2)_2F$;

20 y R_3 representa hidrógeno o flúor; con la condición de que donde R_1 y R_2 representen ambos algo diferente al hidrógeno, entonces R_3 representa hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) en la que

bien sea R_1 y R_2 representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo $-O-CR_5R_6-CR_7R_8-O$ (alquilo C_{1-3})

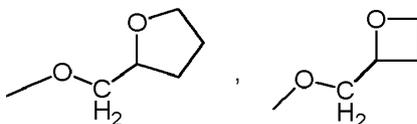
25 en el que R_5 , R_6 , R_7 y R_8 representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo; o uno de R_5 o

R_6 representa $-CH_2OMe$;

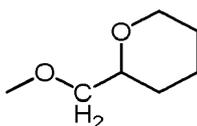
R_6 represents $-CH_2OMe$;

con la condición de que R_1 y R_2 no puedan representar ambos hidrógeno;
o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa

(i) un grupo seleccionado de

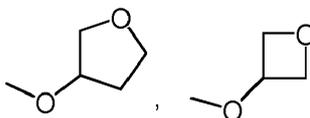


5 y

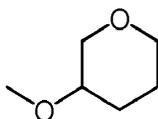


; o

(ii) un grupo seleccionado de

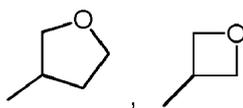


10 y

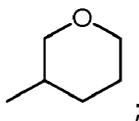


; o

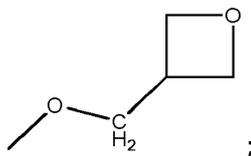
(iii) un grupo seleccionado de



15 y



o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa



o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa un grupo $-(CH_2)_3OMe$;

20 o uno de R_1 y R_2 representa un grupo $-(CH_2)_2OMe$ y el otro representa $-(CH_2)_2F$;

y R_3 representa hidrógeno o flúor; con la condición de que donde R_1 y R_2 representen ambos algo diferente al hidrógeno, entonces R_3 representa hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, R_1 y R_2 representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo $-O-CR_5R_6-CR_7R_8-O$ (alquilo C_{1-3}) en el que R_5 , R_6 , R_7 y R_8 representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo; o uno de R_5 o R_6 representa $-CH_2OMe$; con la condición de que R_1 y R_2 no puedan representar ambos hidrógeno.

5 En una realización, R_1 y R_2 representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo $-O-CR_5R_6-CR_7R_8-O$ (alquilo C_{1-3}) en el que R_5 , R_6 , R_7 y R_8 representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo; con la condición de que R_1 y R_2 no puedan representar ambos hidrógeno.

En una realización, uno de R_1 y R_2 representa hidrógeno y el otro representa un grupo $-O-CR_5R_6-CR_7R_8-O$ (alquilo C_{1-3}) en el que R_5 , R_6 , R_7 y R_8 representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

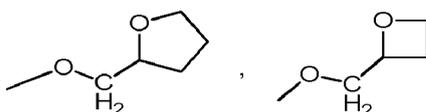
10 En una realización, tanto R_1 como R_2 representan un grupo $-O-CR_5R_6-CR_7R_8-O$ (alquilo C_{1-3}) en el que R_5 , R_6 , R_7 y R_8 representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización, uno de R_1 y R_2 representa hidrógeno y el otro representa un grupo seleccionado de 2-metoxietoxi, 2-metoxipropoxi, 2-metoxi-2-metilpropoxi, (1-metoxipropan-2-il)oxi o (1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi. En una realización adicional, uno de R_1 y R_2 representa hidrógeno y el otro representa un grupo seleccionado de 2-metoxipropoxi o (1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi.

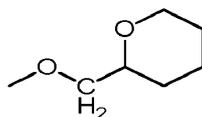
15 En una realización específica, uno de R_1 y R_2 representa hidrógeno y el otro representa 2-isopropoxietoxi.

En una realización específica, tanto R_1 como R_2 representan 2-metoxietoxi.

En una realización, R_2 representa hidrógeno y R_1 representa un grupo seleccionado de



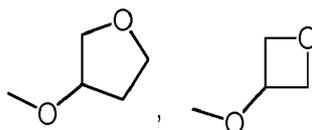
y



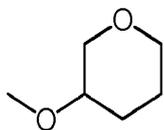
20

En una realización específica, R_2 representa hidrógeno y R_1 representa (tetrahidrofuran-2-il)metoxi.

En una realización, R_2 representa hidrógeno y R_1 representa un grupo seleccionado de

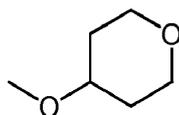


y



25

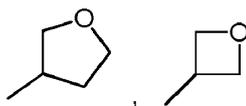
En una realización, R_2 representa hidrógeno y R_1 representa un grupo



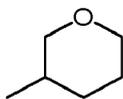
En una realización específica, R_2 representa hidrógeno y R_1 representa (tetrahidrofuran-3-il)oxi.

En una realización específica, R_2 representa hidrógeno y R_1 representa (oxetan-3-il)oxi.

30 En una realización, R_2 representa hidrógeno y R_1 representa un grupo seleccionado de



y



En una realización específica, R₂ representa hidrógeno y R₁ representa tetrahidrofuran-3-ilo.

5 En una realización específica, R₂ representa hidrógeno y R₁ representa oxetan-3-ilo.

En una realización específica, R₃ representa hidrógeno. En una realización específica adicional, R₃ representa flúor.

En una realización, R₃ representa flúor, R₂ representa hidrógeno; y R₁ es como se definió anteriormente.

Debe entenderse que la presente invención cubre todas las combinaciones de grupos particulares descritos aquí más arriba.

10 En una realización, los compuestos específicos de esta invención incluyen:

ácido (S)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

ácido (S)-3-(3-((R)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

ácido (S)-3-(3-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

15 ácido (S)-3-(3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

ácido 3-(3-(((S)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

ácido (S)-3-(3-((1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

20 ácido (S)-3-(3-(((R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

ácido (S)-3-(3-(2-Isopropoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

ácido (S)-3-(3,5-Bis(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico; o

25 ácido (S)-3-(2-Fluoro-5-(2-metoxietoxi)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,.

En una realización adicional, los compuestos específicos de esta invención incluyen:

ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)butanoico; o

30 ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)butanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización adicional, los compuestos específicos de esta invención incluyen:

35 ácido (3S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)butanoico (Isómero 1); o

ácido (3S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)butanoico (Isómero 2);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización adicional, los compuestos específicos de esta invención incluyen:

ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-((R)-tetrahydrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoico; o

5 ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-((S)-tetrahydrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización adicional, los compuestos específicos de esta invención incluyen:

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

10 ácido 3-(3-(2-Fluoroetoxi)-5-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

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

ácido 3-(3-(Oxetan-3-ilmetoxi)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 En una realización adicional, los compuestos específicos de esta invención incluyen:

ácido (S)-3-(3-(Oxetan-3-iloxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)butanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Los compuestos de Fórmula (I) tienen tanto un grupo amina básico como un grupo ácido carboxílico y, en consecuencia, pueden estar en forma de un zwitterión, también conocido como sal interna. Por lo tanto, en una realización, el compuesto de Fórmula (I) está en forma de un zwitterión.

25 Se apreciará que la presente invención cubre compuestos de Fórmula (I) como el compuesto original y como sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En una realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I). En otra realización, la invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I).

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que retiene la actividad biológica deseada del compuesto objetivo y exhibe efectos toxicológicos no deseados mínimos.

30 Para una revisión de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas, véase Berge et al., J. Pharm. Sci., 66: 1-19, (1977). Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas también se listan en P H Stahl and C G Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley- VCH/VHCA, 2002.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, 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 tales como 2-naftalenosulfónico, ácido hexanoico o ácido acetilsalicílico. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de adición de bases tales como, por ejemplo, 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.

40 En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato o una sal de citrato. Típicamente, una sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse fácilmente por reacción con el ácido o base apropiado, opcionalmente en un disolvente adecuado tal como un disolvente orgánico. La sal resultante puede aislarse por cristalización y filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente.

45 Otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo formiatos, oxalatos o trifluoroacetatos, se pueden usar por ejemplo, en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La invención incluye dentro de su ámbito todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I).

Se apreciará que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Se pueden usar disolventes con altos puntos de ebullición y/o capaces de formar enlaces de hidrógeno tales como agua, xileno, N-metil pirrolidina, metanol y etanol para formar solvatos. Los procedimientos para la identificación de solvatos incluyen, pero no se limitan a, RMN y microanálisis. Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma solvatada y no solvatada.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden estar en forma cristalina o amorfa. Adicionalmente, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de Fórmula (I) pueden existir en diferentes formas polimórficas. Las formas polimórficas de los compuestos de Fórmula (I) se pueden caracterizar y diferenciar utilizando una serie de técnicas analíticas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, patrones 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).

Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos como resultado de los grupos R_1 y R_2 como se definieron anteriormente, de tal manera que los isómeros ópticos, por ejemplo se pueden formar diastereoisómeros. Por consiguiente, la presente invención abarca tales isómeros de los compuestos de Fórmula (I) ya sea como isómeros individuales aislados, de tal manera que estén sustancialmente libres del otro isómero (es decir, puro) o como mezclas. Se puede aislar un isómero individual aislado tal como para estar sustancialmente libre del otro isómero (es decir, puro) de tal manera que esté presente menos del 10 %, particularmente menos del 1 %, por ejemplo, menos del 0,1 % del otro isómero.

La separación de isómeros se puede lograr mediante 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 Fórmula (I) pueden existir en una de varias formas tautoméricas. Se entenderá que la presente invención abarca todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula (I) ya sea como tautómeros individuales o como mezclas de los mismos.

25 Definiciones

Los términos se usan dentro de sus significados aceptados. Las siguientes definiciones están destinadas a aclarar, pero no limitar, los términos definidos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" representa una fracción de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término "alquilo (C_1-C_3)" en la definición de R_1 y R_2 anterior se refiere a una fracción alquilo no sustituida que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; los alquilos ejemplares incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. En una realización, el término "alquilo (C_1-C_3)" en la definición de R_1 y R_2 anterior representa metilo. En una realización, el término "alquilo (C_1-C_3)" en la definición de R_1 y R_2 anterior representa isopropilo.

Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente" significa que los eventos descritos subsecuentemente pueden o no ocurrir, e incluye tanto los eventos que ocurren como los eventos que no ocurren.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a aliviar la afección especificada, eliminar o reducir uno o más síntomas de la afección, ralentizar o eliminar la progresión de la afección y retrasar la recurrencia de la afección en un paciente o sujeto previamente afectado o diagnosticado..

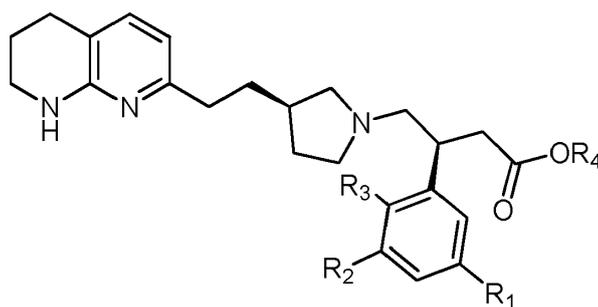
Como se usa en este documento, el término "cantidad efectiva" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se busca, por ejemplo, por un investigador o clínico.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente quien no ha recibido tal cantidad, da como resultado un mejor tratamiento, curación o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la tasa de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su ámbito cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

Preparación de compuestos

Los compuestos de Fórmula (I) o sus sales, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos, incluida la química estándar. Cualquier variable previamente definida continuará teniendo el significado previamente definido a menos que se indique otra cosa. A continuación se exponen procedimientos sintéticos generales ilustrativos y luego se preparan compuestos específicos de Fórmula (I) en los Ejemplos.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante un proceso que implica la primera desprotección, es decir, la escisión del grupo éster, seguido de la conversión en una sal, de un compuesto de Fórmula (II):



(II)

en la que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno como se define aquí anteriormente, y R_4 es un grupo alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo o tert-butilo.

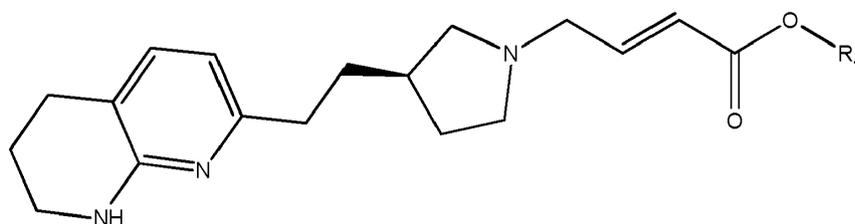
5 La desprotección de un compuesto de Fórmula (II) donde R_4 es metilo se puede lograr por hidrólisis básica usando, por ejemplo, hidróxido de litio acuoso, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un disolvente adecuado, tal como metanol, THF o 1,4-dioxano.

La desprotección de un compuesto de Fórmula (II) en la que R_4 es tert-butilo se puede lograr mediante escisión ácida usando, 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 puede convertirse en la sal requerida por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

En una realización, la conversión del zwitterión en la sal de hidrocloreuro se logra mediante el tratamiento de una solución del zwitterión en un disolvente orgánico inerte tal como acetonitrilo o acetona con una solución acuosa de ácido clorhídrico, concentración de la solución salina resultante y cristalización desde acetonitrilo.

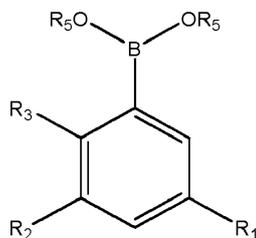
15 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse mediante un proceso de acoplamiento que implica un compuesto de fórmula (III),



(III)

donde R_4 es como se definió anteriormente y la geometría del doble enlace puede ser (E) o una mezcla de isómeros (E) y (Z), preferiblemente isómero (E) puro,

20 con un éster de boronato o un ácido borónico de Fórmula (IV)



(IV)

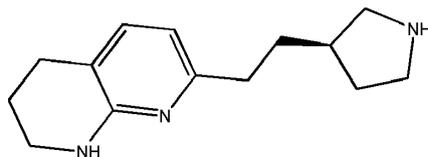
en la que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno como se define aquí anteriormente, y cada R_s es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , o ambos grupos R_s están enlazados para formar un grupo alquilo C_{2-6} .

25 La reacción de acoplamiento en presencia de (R)-BINAP proporciona una mezcla diastereoisomérica con un isómero predominante. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante una variedad de técnicas de separación, que

incluyen cristalización, cromatografía o preferiblemente HPLC quiral preparativa. El diastereoisómero predominante cuando se usa (R)-BINAP tiene la configuración (S).

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden usar como el ácido borónico puro ($R_5 = H$), o como un éster de ácido borónico (cada $R_5 =$ grupo alquilo, o ambos R_5 están enlazados, por ejemplo, para formar un éster de pinacol), que se puede convertir *in situ* al ácido borónico en presencia de agua y una base, tal como hidróxido de potasio. El grupo éster metílico de un compuesto de Fórmula (II) puede hidrolizarse bajo las condiciones básicas de reacción durante el proceso de acoplamiento para proporcionar un compuesto de Fórmula (I) directamente sin la necesidad de una etapa de hidrólisis separada.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante una reacción de alquilación de un compuesto de fórmula (V):

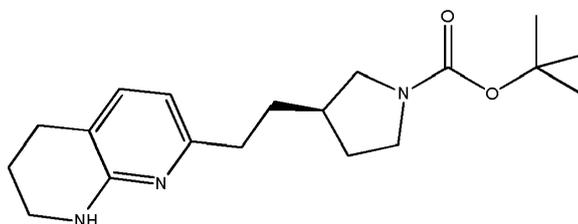


(V)

con (E)-(alquilo C_{1-6}) 4-bromobut-2-enoato (por ejemplo (E)-metil 4-bromobut-2-enoato donde R_4 es metilo o (E)-tert-butil 4-bromobut-2-enoato donde R_4 es tert-butilo (divulgado en la página 32 del documento WO2014/154725), y en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

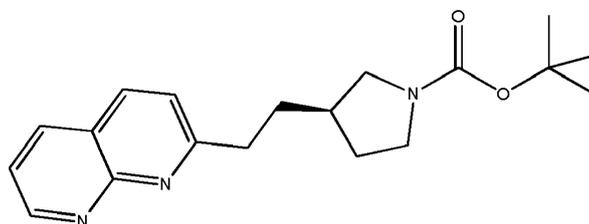
Alternativamente, la alquilación de un compuesto de Fórmula (V) puede realizarse acoplando un compuesto de Fórmula (V) con (E)-(alquilo C_{1-6}) 4-acetoxibut-2-enoato, por ejemplo con (E)-metil 4-acetoxibut-2-enoato donde R_4 es metilo, o con tert-butil (E)-tert-butil 4-acetoxibut-2-enoato donde R_4 es tert-butilo (divulgado respectivamente en las páginas 50 y 32 del documento WO2014/15475), en presencia de un catalizador de paladio, tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II), en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina o trietilamina y en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a temperatura ambiente

Los compuestos de Fórmula (V) se pueden preparar por escisión del grupo protector tert-butoxicarbonilo de un compuesto de Fórmula (VI) usando un ácido, tal como cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano.



(VI)

Los compuestos de Fórmula (VI) pueden prepararse a partir de un compuesto de Fórmula (VII):

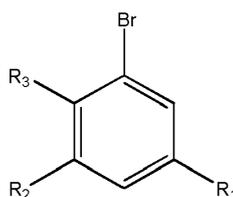


(VII)

por hidrogenación sobre un catalizador, como 5 % de rodio sobre carbono en un disolvente, tal como etanol o acetato de etilo.

El compuesto de fórmula (VII) [(R)-tert-butil 3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato] puede prepararse por los procedimientos descritos en el documento WO2014/154725, página 31, y adicionalmente purificado por recristalización de la sal del ácido 4-toluenosulfónico, como se describe en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (IV), donde tanto los grupos R_5 como los átomos de oxígeno a los que están unidos representan una fracción de pinacol, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII):



(VIII)

con bis(pinacolato)diboro (disponible de Aldrich), en presencia de un catalizador de paladio, tal como el complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II) con diclorometano [aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂] (disponible de Aldrich) y en presencia de acetato de potasio en un disolvente inerte, tal como 1,4-dioxano, a temperatura elevada, por ejemplo 90 °C, y en una atmósfera inerte, tal como nitrógeno. Alternativamente, tales compuestos de Fórmula (IV) pueden prepararse usando un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilidenacetona)dipalladio (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 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 pinacolato resultante para proporcionar el ácido borónico requerido. Los compuestos de Fórmula (IV) donde R₅ es hidrógeno pueden prepararse alternativamente mediante un proceso de tres pasos que implica la reacción de un compuesto de Fórmula (VIII) con un reactivo de organolitio, como n-butil-litio, en un disolvente inerte, tal como THF o 2-metil-tetrahidrofurano, a baja temperatura, tal como entre -60 y -78 °C, y en una atmósfera inerte de nitrógeno o argón, seguido de reacción con un éster de trialquilborato tal como tri(isopropil)borato, y finalmente hidrólisis.

Los compuestos de Fórmula (VIII) pueden prepararse por procedimientos como se describe en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (VIII) donde R₁ está unido al anillo de fenilo a través de un oxígeno pueden prepararse a partir de 3-bromofenol mediante una reacción de alquilación, por ejemplo, reacción con un haluro de alquilo, p. bromuro de alquilo o un éster sulfonato por ejemplo tosilato de alquilo opcionalmente en presencia de una base, en un disolvente inerte tal como THF o DMF, y a una temperatura entre 20 y 60 °C, o mediante reacción con un epóxido. Alternativamente, el 3-bromofenol puede alquilarse mediante una reacción de Mitsunobu usando un alcohol en presencia de una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina y un azodicarboxilato por ejemplo azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), en un disolvente inerte, tal como THF y a una temperatura entre 0 y 25 °C. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (VIII) donde R₁ está unido al anillo de fenilo a través de un átomo de carbono pueden prepararse mediante la adición de un aril-litio apropiadamente sustituido a una cetona para formar un carbinol, que luego se reduce usando trietilsilano en presencia de TFA

Se apreciará que en cualquiera de las rutas descritas anteriormente puede ser ventajoso proteger uno o más grupos funcionales. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (3ra edición, 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 pueden eliminarse por hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o con carácter reductor (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o benciloxicarbonilo o eliminación reductora de un grupo 2',2', 2'-tricloroetoxicarbonilo usando zinc en ácido acético), según corresponda. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-COCF₃) que puede eliminarse por hidrólisis catalizada por bases.

Se apreciará que en cualquiera de las rutas descritas anteriormente, se puede variar el orden preciso de las etapas sintéticas por las que se introducen los diversos grupos y fracciones en la molécula. Será responsabilidad del profesional en la técnica asegurarse de que los grupos o fracciones introducidos en una etapa del proceso no se verán afectados por las transformaciones y reacciones subsecuentes, y seleccionar el orden de las etapas sintéticas en consecuencia.

La configuración absoluta de un compuesto de Fórmula (I) puede obtenerse siguiendo una síntesis asimétrica enantioselectiva independiente a partir de un intermedio de configuración absoluta conocida. Alternativamente, un compuesto enantioméricamente puro de Fórmula (I) puede convertirse 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 una columna analítica de HPLC quiral 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 de rayos X.

También se cree que ciertos compuestos intermedios de Fórmulas (II) y (VIII) son novedosos y, por lo tanto, forman un aspecto adicional de la invención.

50 Procedimientos de uso (Los procedimientos de tratamiento del cuerpo humano o animal no forman parte de la invención).

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad antagonista de la integrina α_v , particularmente actividad del receptor $\alpha_v\beta_6$, y por lo tanto tienen una utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales está indicado un antagonista $\alpha_v\beta_6$.

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

La presente invención proporciona así un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su 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 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 $\alpha_v\beta_6$.

De manera adecuada, el sujeto en necesidad del mismo es un mamífero, particularmente un humano.

15 Las enfermedades fibróticas implican la formación de exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido en un proceso reparativo 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. Por consiguiente, en una realización, la enfermedad o afección para la que está indicado un antagonista de $\alpha_v\beta_6$ es una enfermedad fibrótica. Las enfermedades pueden incluir, pero no se limitan a, fibrosis pulmonar (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial no específica (NSIP), neumonía intersticial habitual (UIP), síndrome de Hermansky-Pudlak, fibrosis masiva progresiva (una complicación de la neumoconiosis de los trabajadores del carbón), fibrosis pulmonar relacionada con la enfermedad del tejido conectivo, fibrosis de las vías respiratorias en el asma y la COPD, fibrosis asociada al 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, fibrosis sistémica nefrogénica); fibrosis hepática (fibrosis inducida por virus (por ejemplo hepatitis C o B), hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, enfermedad hepática alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólico, incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática congénita, colangitis esclerosante primaria, fármaco inducida por hepatitis, cirrosis hepática); fibrosis de la piel (cicatrices hipertróficas, esclerodermia, queloides, dermatomiositis, fascitis eosinofílica, contractura de Dupuytren, síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad de Peyronie, epidermolísis ampollosa distrófica, fibrosis submucosa oral); fibrosis ocular (degeneración macular relacionada con la edad (AMD), edema macular diabético, ojo seco, glaucoma) cicatrización corneal, lesión corneal y curación de la herida corneal, prevención de la cicatrización de la ampolla del filtro después de la cirugía de trabeculectomía; fibrosis cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, infarto de miocardio, fibrosis endomiocárdica, miocardiopatía hipertrófica (HCM)) y otras afecciones fibróticas misceláneas (fibrosis mediastínica, mielofibrosis, fibrosis retroperitoneal, enfermedad de Crohn, neurofibromatosis, leiomiomas uterinos (fibroides), rechazo crónico de trasplante de órganos. Puede haber un beneficio adicional de la inhibición adicional de las integrinas $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_5$ o $\alpha_v\beta_8$.

40 Además, también se pueden tratar las lesiones precancerosas o los cánceres asociados con las integrinas $\alpha_v\beta_6$ (estos pueden incluir, pero no se limitan a los cánceres de endometrio, de células basales, hígado, colon, cervical, oral, páncreas, mama y 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 pueden beneficiarse (por ejemplo, tumores sólidos).

45 El término "enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de $\alpha_v\beta_6$ ", pretende incluir cualquiera o todos los estados de enfermedad anteriores.

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

En otra realización, la enfermedad o afección para la que está indicado un antagonista de $\alpha_v\beta_6$ se selecciona de cicatrización corneal, lesión corneal y curación de la herida corneal.

50 Composiciones

Si bien es posible que para su uso en terapia, un compuesto de Fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, pueda administrarse como el producto químico crudo, es común presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica.

55 Por lo tanto, la presente invención proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son como se

describieron anteriormente. El vehículo, diluyente o excipiente debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor de la misma.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

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

10 Además se proporciona una composición farmacéutica que comprende de 0,01 a 3000 mg, en una realización de 0,05 a 1000 mg, de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de 0,1 a 2 g de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Dado que los compuestos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables están destinados para su uso en composiciones farmacéuticas, se comprenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60 % puro, más adecuadamente al menos 75 % puro y preferiblemente al menos 85 % puro, especialmente al menos 98 % puro (% en una base de peso por peso).

20 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis, o una fracción apropiada de las mismas, de un ingrediente activo. Por lo tanto, tales dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis (para administración más de una vez al día), como se menciona anteriormente en este documento, o una fracción apropiada de la misma, de un ingrediente activo.

25 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la 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 pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el vehículo, diluyente o excipiente.

En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración oral.

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

35 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco se puede combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos adecuados para incorporar en comprimidos o cápsulas pueden prepararse 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, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes agentes saborizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

40 Las cápsulas se pueden hacer preparando una mezcla en polvo, como se describió anteriormente, y llenando vainas de gelatina formadas. Se pueden agregar a la mezcla en polvo deslizantes y lubricantes tales como sílica coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido antes de la operación de llenado. También se puede agregar un agente desintegrante o solubilizante tal como agaragar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

45 Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, deslizantes, lubricantes, agentes edulcorantes, sabores, agentes desintegrantes 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 acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.

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

55 Los agentes de desintegración incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o espesando, agregando un lubricante y desintegrante y presionando en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o base como se describió anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución

tal como parafina, un acelerador de la 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 como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede pasar por la máquina de comprimidos y el resultado son aglomerados formados de manera imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para evitar que se peguen al comprimido formando troqueles mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte que fluye libremente y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o de espesamiento. Se puede proporcionar una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento de cera pulida. Se pueden agregar colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Los fluidos orales tales como solución, jarabes y elixires se pueden preparar en forma de unidad de dosificación de tal manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizadores y emulsionantes tales como alcoholes isoestearil 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.

Cuando sea apropiado, las composiciones unitarias de dosificación para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o embebiendo material en partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de 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 el colesterol, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la invención también se pueden preparar como una dispersión molecular amorfa en una matriz polimérica, tal como succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, usando un proceso de dispersión secada por aspersión (SDD) para mejorar la estabilidad y la solubilidad de la sustancia farmacológica.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse usando una tecnología de encapsulación líquida para mejorar propiedades tales como biodisponibilidad y estabilidad, bien sea en formatos de cápsulas duras o de cápsulas de gelatina blanda llenas de líquido o semisólido.

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

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las composiciones se aplican preferiblemente como un ungüento o crema tópica. Cuando se formula en un ungüento, el ingrediente activo puede emplearse bien sea con una base parafínica o de un ungüento miscible con agua. Alternativamente, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite. Los compuestos de esta invención pueden administrarse como gotas oculares tópicas. Los compuestos de esta invención pueden administrarse a través de rutas subconjuntivales, intracamerales o intravítreas que necesitarían intervalos de administración que son más largos que diariamente.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas en el ojo incluyen gotas para los ojos en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso. Las formulaciones que se administrarán al ojo tendrán un pH y una osmolalidad compatibles oftálmicamente. Se pueden incluir uno o más agentes de ajuste de pH y/o agentes tamponantes oftálmicamente aceptables en una composición de la invención, que incluye 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 como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y tampones se pueden incluir en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un rango oftálmicamente aceptable. Se pueden incluir una o más sales oftálmicamente aceptables en la composición en una cantidad suficiente para llevar la osmolalidad de la composición a un rango oftálmicamente aceptable. Tales sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito.

El dispositivo de administración ocular puede estar diseñado para la liberación controlada de uno o más agentes terapéuticos con múltiples tasas de liberación definidas y cinética de dosis sostenida y permeabilidad. La liberación

- controlada se puede obtener mediante el diseño de matrices poliméricas que incorporan diferentes opciones y propiedades de polímeros biodegradables/bioerosionables (por ejemplo, acetato de poli(vinil etileno) (EVA), PVA superhidrolizado, hidroxialquilcelulosa (HPC), metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), policaprolactona, ácido poli(glicólico), ácido poli(láctico), polianhídrido, de pesos moleculares poliméricos, cristalinidad polimérica, relaciones de copolímero, condiciones de procesamiento, acabado superficial, geometría, adición de excipiente y recubrimientos poliméricos que potenciarán la difusión del fármaco, erosión, disolución y ósmosis.
- Las formulaciones para la administración de fármacos usando dispositivos oculares pueden combinar uno o más agentes activos y adyuvantes apropiados para la ruta 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 alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, acacia, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidina y/o alcohol polivinílico, en comprimidos o encapsulados para administración convencional. Alternativamente, los compuestos pueden disolverse en polietilenglicol, propilenglicol, soluciones coloidales de carboximetilcelulosa, etanol, aceite de maíz, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto y/o varios tampones. Los compuestos también se pueden mezclar con composiciones de polímeros tanto biodegradables como no biodegradables y un vehículo o diluyente que tiene una propiedad de retardo de tiempo. Ejemplos representativos de composiciones biodegradables pueden incluir albúmina, gelatina, almidón, celulosa, dextranos, polisacáridos, poli(D, L-lactida), poli(D, L-lactida-co-glicólido), poli(glicólido), poli(hidroxibutirato), poli(alquilcarbonato) y poli(ortoésteres) y mezclas de los mismos. Ejemplos representativos de polímeros no biodegradables pueden incluir copolímeros de EVA, caucho de silicona y poli(metilacrilato), y mezclas de los mismos.
- Las composiciones farmacéuticas para administración ocular también incluyen composiciones acuosas gelificables *in situ*. Tal composición comprende un agente gelificante en una concentración efectiva para promover la gelificación en contacto con el ojo o con fluido lagrimal. Agentes gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a polímeros termoendurecibles. El término "gelificable *in situ*", como se usa en el presente documento, incluye no solo líquidos de baja viscosidad que forman geles al contacto con el ojo o con fluido lagrimal, sino que también incluye líquidos más viscosos, tales como geles semifluidos y tixotrópicos que exhiben una viscosidad sustancialmente aumentada o rigidez del gel tras la administración al ojo. Véase, por ejemplo, Ludwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3; 57: 1595-639, incorporado aquí como referencia para los fines de sus enseñanzas de ejemplos de polímeros para su uso en la administración ocular de fármacos.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen comprimidos para deshacer en la boca, pastillas y enjuagues bucales.
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.
- En una realización, la composición farmacéutica está adaptada para administración inhalada.
- Las formas de dosificación para administración nasal o inhalada se pueden formular convenientemente como aerosoles, soluciones, suspensiones, geles o polvos secos.
- Para composiciones adecuadas y/o adaptadas para administración inhalada, se prefiere que el compuesto de la invención esté en una forma reducida de tamaño de partículas, y más preferiblemente la forma de tamaño reducido se obtiene o es obtenible 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 micrones (por ejemplo, medido usando difracción láser).
- Formulaciones en aerosol, por ejemplo para administración inhalada, puede 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 únicas o multidosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tomar la forma de un cartucho o una 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) que está destinado a la eliminación una vez que el contenido del recipiente se ha agotado.
- Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, preferiblemente contiene un propelente adecuado bajo 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 de dosificación en aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba. 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 también pueden requerir la adición de codisolventes tales como el 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 invención (preferiblemente en forma de tamaño reducido de partículas, por ejemplo en forma micronizada), y opcionalmente un modificador de rendimiento tal como L-leucina u otro aminoácido y/o sales de metales de ácido esteárico tales como el estearato de magnesio o calcio. Preferiblemente, la composición inhalable en polvo seco comprende una mezcla en polvo seco de lactosa y el compuesto de la invención. La lactosa es preferiblemente hidrato de lactosa, por ejemplo lactosa monohidrato y/o es preferiblemente lactosa de grado de inhalación y/o de grado fino. Preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define por 90 % o más (en peso o por volumen) de las partículas de lactosa que tienen menos de 1000 micrones (micrómetros) (por ejemplo, 10-1000 micrómetros, por ejemplo, 30-1000 micrómetros) de diámetro, y/o 50 % o más de las partículas de lactosa que tienen menos de 500 micrómetros (por ejemplo, 10-500 micrómetros) de diámetro. Más preferiblemente, el tamaño de partícula de la lactosa se define por el 90 % o más de las partículas de lactosa que tienen menos de 300 micrómetros (por ejemplo, 10-300 micrómetros, por ejemplo, 50-300 micrómetros) de diámetro, y/o 50 % o más de las partículas de lactosa que son de menos de 100 micrómetros de diámetro. Opcionalmente, el tamaño de partícula de la lactosa se define por el 90 % o más de las partículas de lactosa que tienen menos de 100-200 micrómetros de diámetro, y/o el 50 % o más de las partículas de lactosa que tienen menos de 40-70 micrómetros de diámetro. Lo más importante, es preferible que aproximadamente 3 a aproximadamente 30 % (por ejemplo, aproximadamente 10 %) (en peso o en volumen) de las partículas tengan menos de 50 micrómetros o menos de 20 micrómetros de diámetro. Por ejemplo, sin limitación, una lactosa de grado de inhalación adecuada es la lactosa E9334 (finos al 10 %) (Borculo Domo Ingredients, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Países Bajos).

Opcionalmente, en particular para composiciones inhalables en 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 puede romperse o abrirse a pedido y la dosis de por ejemplo la composición de polvo seco se puede administrar por inhalación a través del dispositivo, tal como el dispositivo DISKUS™, comercializado por GlaxoSmithKline. El dispositivo de inhalación DISKUS™ se describe, por ejemplo, en el documento GB 2242134 A, y en tal dispositivo al menos un recipiente para la composición farmacéutica en forma de polvo (el recipiente o recipientes preferiblemente son una pluralidad de recipientes de dosis sellados montados longitudinalmente en una tira o cinta) se define entre dos miembros desprendibles entre sí; el dispositivo comprende: un medio para 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 del cual un usuario puede inhalar la composición farmacéutica en forma de polvo del recipiente abierto.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración inhalada o intranasal como una formulación fluida para la 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 bomba del dispensador de fluido. Tales dispensadores de fluidos generalmente están provistos de un depósito de múltiples dosis medidas de la formulación del fluido, siendo las dosis prescindibles tras accionamientos secuenciales de la bomba. La boquilla u orificio dispensador puede configurarse para su inserción en las fosas nasales del usuario para dispensar por aspiración la formulación fluida en la cavidad nasal. Un dispensador de fluido del tipo mencionado anteriormente se describe e ilustra en el documento WO-A-2005/044354, cuyo contenido completo se incorpora aquí como referencia. El dispensador tiene una carcasa que aloja un dispositivo de descarga de fluido que tiene una bomba de compresión montada en 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 el recipiente hacia arriba 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 una boquilla 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 mediante nebulización. Tales composiciones pueden ser soluciones o suspensiones acuosas. Las soluciones para inhalación por nebulización pueden formularse con la adición de agentes tales como ácido o álcali, sales tampón, agentes de ajuste de isotonicidad, tensioactivos o antimicrobianos, tales como cloruro de bencilalconio (BAC). La composición puede ser estéril y libre de conservantes antimicrobianos. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración o calentamiento en un autoclave. Pueden presentarse como una solución no estéril. Se puede proporcionar una dosis unitaria única de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención como una formulación premezclada, medida previamente, en un recipiente individual.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición de

secada por congelación (liofilizada) que requiera solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse en un sistema de suministro de fármacos parenteral de acción prolongada (LAP). Tales sistemas de suministro de fármacos incluyen formulaciones que tienen como objetivo proporcionar una liberación lenta del fármaco una vez inyectado. Las formulaciones de LAP pueden estar basadas en partículas, por ejemplo partículas esféricas poliméricas de tamaño nanométrico o micrón, que una vez inyectadas no se recuperarían, actuando así como una formulación de depósito; o pequeños dispositivos de inserción en forma de varilla que se pueden recuperar si es necesario. Las formulaciones inyectables de partículas de acción prolongada
10 pueden estar compuestas de una suspensión acuosa de partículas cristalinas del fármaco, donde el fármaco tiene baja solubilidad, lo que proporciona una tasa de disolución lenta. Las formulaciones de LAP basadas en polímeros están compuestas típicamente de una matriz polimérica que contiene un fármaco (de naturaleza hidrófila o hidrófoba) disperso homogéneamente dentro de la matriz. Cuando las formulaciones de LAP están basadas en polímeros, el polímero ampliamente utilizado es el ácido poli-D,L-láctico-co-glicólico (PLGA) o sus versiones.

15 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (en adelante, un compuesto de la invención) dependerá de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del sujeto, la condición precisa que requiere tratamiento y su severidad, la naturaleza de la formulación y la ruta de administración, y en última instancia quedará a discreción del médico o veterinario asistente.

20 En la composición farmacéutica, cada unidad de dosificación para administración oral o parenteral puede contener de 0,01 a 3000 mg, o 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 original zwitterión.

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 1 a 50 mg, de un compuesto de la invención, calculado como el compuesto original zwitterión.

25 Para la administración de una solución o suspensión nebulizada, una unidad de dosificación típicamente contiene de 1 a 15 mg que pueden administrarse de manera adecuada una vez al día, dos veces al día o más de dos veces al día. El compuesto de la invención puede proporcionarse en un polvo seco o liofilizado para su reconstitución en la farmacia o por el paciente, o puede proporcionarse, por ejemplo, en una solución salina acuosa.

30 Los compuestos 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 por día o 0,5 a 1000 mg por día, o una dosis nasal o inhalada de 0,001 a 50 mg por día o de 0,01 a 50 mg por día, o de 1 a 50 mg por día, del compuesto de la invención, calculado como el compuesto original zwitterión. Esta cantidad puede administrarse en una dosis única por día o más, usualmente en un número (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis por día, de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal del mismo puede determinarse como una proporción de la
35 cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (I) *per se*.

Los compuestos de la invención pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención comprenden, por lo tanto, la administración de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro agente farmacéuticamente activo. Preferiblemente, las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención
40 comprenden la administración de al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos otro agente farmacéuticamente activo. Los compuestos de la invención y los otros agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la invención y los otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos de
45 administración relativos se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

Así, 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 de acuerdo con la invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, que incluyen terapias para enfermedades
50 alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, terapias antifibróticas y terapias para enfermedades de vías respiratorias obstructivas, terapias para enfermedades oculares diabéticas y terapias para cicatrización corneal, lesión corneal y curación de heridas corneales.

Las terapias antialérgicas incluyen inmunoterapia antigénica (tal como componentes y fragmentos de veneno de abeja, polen, leche, maní, motivos CpG, colágeno, otros componentes de la matriz extracelular que pueden administrarse
55 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).

5 Las terapias antiinflamatorias incluyen NSAIDs (tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno), moduladores de leucotrienos (tales como montelukast, zafirlukast, pranlukast) y otras terapias antiinflamatorias (tales como inhibidores iNOS, inhibidores de triptasa, inhibidores de IKK2, inhibidores de p38 (losmapimod), dilmapimod), inhibidores de elastasa, agonistas beta2, antagonistas DP1, antagonistas DP2, inhibidores delta p3K, inhibidores ITK, inhibidores LP (lisofosfatídico) o inhibidores FLAP (proteína activadora de 5-lipoxigenasa) (tales como el 3-(3-(tert-butiltio)-1-(4-(6-etoxipiridin-3-il)encil)-5-((5-metilpiridin-2-il)metoxi)-1H-indol-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de sodio); agonistas de adenosina a2a (tales como adenosina y regadenosón), antagonistas de quimiocinas (tales como antagonistas de CCR3 o antagonistas de CCR4), inhibidores de liberación de mediadores.

10 Las terapias para la enfermedad autoinmune 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 receptoras (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).

15 Otras terapias antifibróticas incluyen inhibidores de la síntesis de TGFβ (tales como pirfenidona), inhibidores de tirosina quinasa direccionados al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y quinasas receptoras (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 (clorhidrato de minociclina)), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) (tales como el sildenafil), anticuerpos anti-αvβx y los fármacos (tales como los anticuerpos monoclonales anti-αvβ6 tales como los descritos en WO2003100033A2 pueden usarse en combinación, intetumumab, cilengitida) pueden usarse en combinación.

20 Las terapias para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyen broncodilatadores tales como los agonistas β2 de acción corta, tales como el salbutamol, agonistas β2 de acción prolongada (tales como el salmeterol, formoterol y vilanterol), antagonistas muscarínicos de acción corta (tales como el bromuro de ipratropio), antagonistas muscarínicos de acción larga (tales como tiotropio, umeclidinio).

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

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

35 Los compuestos y composiciones de la invención pueden usarse para tratar cánceres solos o en combinación con terapias contra el cáncer que incluyen quimioterapia, radioterapia, agentes direccionados, inmunoterapia y terapia celular o génica.

40 Las combinaciones mencionadas anteriormente pueden presentarse convenientemente para su uso en forma de una composición farmacéutica y, por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable representan un aspecto adicional de la invención. Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse 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 apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

45 Se apreciará que cuando el compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos normalmente administrados por vía inhalada, intravenosa, oral, intranasal, ocular tópica u otra ruta, que la composición farmacéutica resultante puede administrarse por la misma ruta. Alternativamente, los componentes individuales de la composición pueden administrarse por diferentes rutas.

La presente invención se ilustrará ahora solo a modo de ejemplo.

Abreviaturas

50 La siguiente lista proporciona definiciones de ciertas abreviaturas como se usan en este documento. Se apreciará que la lista no es exhaustiva, pero el significado de esas abreviaturas no definidas a continuación en el presente documento será fácilmente evidente para los expertos en la técnica.

Ac (acetilo)

BCECF-AM (2',7'-bis-(2-carboxietil)-5-(y-6)-carboxifluoresceína acetoximetil éster)

- BEH (tecnología híbrida de puente de etileno)
- Bu (butilo)
- CHAPS (3-[(3-Colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato)
- Chiralcel OD-H (tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulosa recubierto en sílica gel de 5 µm)
- 5 Chiralcel OJ-H (tris(4-metilbenzoato) de celulosa recubierto em sílica gel de 5 µm)
- Chiralpak AD-H (tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa recubierto en sílica gel de 5 µm)
- ID de Chiralpak (tris(3-clorofenilcarbamato) de amilosa inmovilizado en sílica gel de 5 µm)
- Chiralpak AS (tris((S)-alfa-metilbencilcarbamato) de amilosa recubierto en sílica gel de 5 µm)
- CSH (Tecnología híbrida de superficie cargada)
- 10 CV (volumen de columna)
- DCM (diclorometano)
- DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo)
- DIPEA (diisopropiletilamina)
- DMF (N, N-dimetilformamida)
- 15 DMSO (dimetilsulfóxido)
- Et (etilo)
- EtOH (etanol)
- EtOAc (acetato de etilo)
- FID (detección de ionización de llama)
- 20 h (hora/horas)
- HCl (ácido clorhídrico)
- HEPES (ácido 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinetanosulfónico)
- HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento)
- LCMS (cromatografía líquida de espectrometría de masas)
- 25 LiHMDS (hexametildisilazida de litio)
- MDAP (HPLC auto-preparativa dirigida por masa)
- Me (metilo)
- MeCN (acetonitrilo)
- MeOH (metanol)
- 30 min minuto/minutos
- MS (espectro de masas)
- PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ [1,1'-Bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
- Ph (fenilo)
- ⁱPr (isopropilo)
- 35 (R)-BINAP (R)-(+)- 2,2'-Bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno [Rh(COD)Cl]₂ [cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) dímero]
- Si (sílica)
- SFC (cromatografía de fluidos supercríticos)

SPE (extracción en fase sólida)

TBME (tert-butil metil éter)

TEA (triethylamina)

TFA (ácido trifluoroacético)

5 THF (tetrahidrofurano)

TLC (cromatografía en capa fina)

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

Detalles experimentales

10 Los espectros de 1H-RMN se registraron a 400 MHz a menos que se indique otra cosa. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quint = quinteto, sxt = sexteto, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, etc. y br indica una señal amplia.

LCMS analítica

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

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

Los detalles experimentales de los sistemas LCMS A, B y C mencionados en este documento son los siguientes:

Sistema A

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

Caudal: 1 ml/min.

Temp.: 40 °C

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

B: Acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A %</u>	<u>B %</u>
	0	99	1
	1,5	3	97
	1,9	3	97
	2,0	99	1

20

Sistema B

Columna: 50 mm x 2,1 mm ID, cloumna Acquity UPLC BEH C18 de 1,7 µm

Caudal: 1 ml/min.

Temp.: 40 °C

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

B: Acetonitrilo

Gradiente:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>A %</u>	<u>B %</u>
	0	97	3
	0,05	97	3
	1,5	5	95
	1,9	5	95
	2,0	97	3

Sistema C

Columna: 50 mm x 2,1 mm ID, columna Acquity UPLC BEH C18 de 1,7 μ m

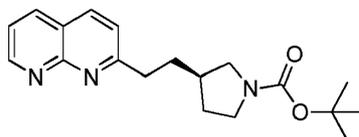
Caudal: 1 ml/min

Temp.: 40 °C

Solventes: A: solución al 0,05% v/v de ácido fórmico en agua

B: solución al 0,05% v/v de ácido fórmico en acetonitrilo

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

Preparación de intermediosIntermedio 1: 3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo

5

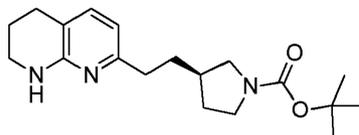
El 3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (40,09 g, 122 mmol) (WO2014/154725, página 31) se disolvió en THF (400 ml) a 20 °C. La mezcla resultante se trató con hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (23,29 g, 122 mmol) en THF (60 ml), que se añadió durante 60 minutos y se lavó con THF adicional (20 ml). Durante la adición se produjo una precipitación lenta de un sólido de color púrpura, cristales muy pequeños. La mezcla resultante se agitó a 18 °C durante 3 h después de la adición antes de que el sólido resultante se recolectara por filtración y se lavara con THF (2x 209 ml).

10

La torta húmeda resultante se secó en horno durante un fin de semana a 40 °C *in vacuo*. El sólido seco (58,50 g) se suspendió en agua (580 ml) y TBME (580 ml) antes de que la mezcla se tratara con hidrogenocarbonato de sodio (10,29 g, 122 mmol). La fase orgánica se lavó con agua (290 ml), y luego se pasó a través de un cartucho RunoSP Cuno de disco de 90 mm (Lote 812411, Ref. FD000058657, B0901) en una carcasa de acero inoxidable, que se había cebado con TBME fresco (150 ml) a una tasa de 10 ml/min. Una vez que toda la solución pasó a través del cartucho Cuno, fue seguida directamente por un lavado en línea TBME (150 ml). HPLC (columna Agilent Zorbax C18, 50 mm x 3 mm, 1,7 μ m) eluyendo con 0-95 % (TFA al 0,05 % en MeCN (B)-TFA acuoso al 0,05 % (A)) durante 2,5 minutos, seguido de mantenimiento al 95 % B durante 0,2 min, y luego manteniendo a 0 % B durante los siguientes 1,3 min): RT = 1,90 min, 100 %, temperatura de columna 60 °C, caudal = 1,5 ml/min, detección a 220 nm. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (1H, dd, J = 4, 2 Hz), 8,43 (1H, dd, J 8, 2 Hz), 8,38 (1H, d, J 8,5 Hz), 7,58 (2H, m), 3,49-3,41 (1H, m), 3,39-3,30 (1H, m), 3,20-3,07 (1H, m), 3,01-2,95 (2H, m), 2,87-2,80 (1H, m), 2,22-1,93 (2H, m), 1,88 (2H, q, J 8 Hz), 1,58-1,43 (1H, m), 1,37 (9H, s).

15

20

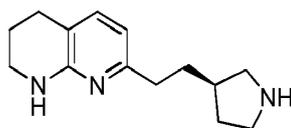
Intermedio 2. 3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo

25

Una solución de 3-(2-(1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (Intermedio 1) (52 g, 159 mmol) en EtOAc (1500 ml) se hidrogenó sobre catalizador húmedo de 5 % Rh/C (húmedo, tipo Degussa, 32,7 g) a temperatura ambiente durante 20 h. El catalizador se recolectó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (52,6 g, 96 %) como un aceite de color marrón: LCMS (Sistema A) RT = 1,25 min, 100 %, ES+ve *m/z* 332 (M+H)⁺.

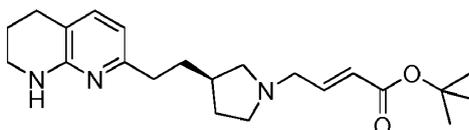
30

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



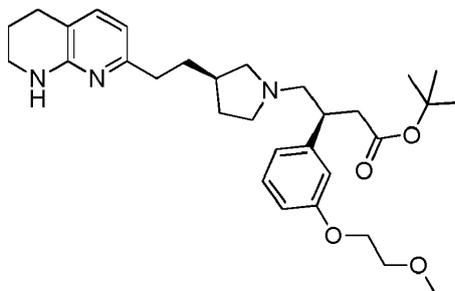
Una solución de 3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-tert-butilo (Intermedio 2) (18,92 g, 57,1 mmol) en DCM (120 ml) en un baño de agua fría se trató gota a gota con HCl 4 M en 1,4-dioxano (57,1 ml, 228 mmol) bajo nitrógeno. Una vez que se completó la adición, se retiró el baño de agua y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo (15,5 g) se purificó en varios lotes en cartuchos SCX, lavando primero con metanol y luego eluyendo con amoniaco 2 M en metanol para dar *el compuesto del título* (8,94 g, 68 %) como un aceite de color naranja: LCMS (Sistema A) RT = 0,70 min, 100 %, ES+ve *m/z* 232 (M+H)+.

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



Una mezcla de (R)-7-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridina (Intermedio 3) (1,305 g, 5,64 mmol), 4-acetoxibut-2-enoato de (E)-tert-butilo (WO20014154725) (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 agitaron durante 3 h. La mezcla de reacción se sometió a partición 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 combinadas se hicieron pasar a través de una frita hidrófoba y se concentraron *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía (KPNH, 110 g, 0-100 % de TBME-ciclohexano) eluyendo durante 60 min. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para dar *el compuesto del título* (1,65 g, 79 %) como un aceite de color amarillo (relación E: Z 7,5:1). ¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃) 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).

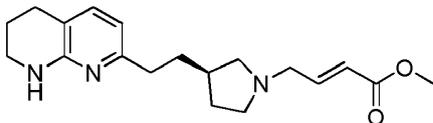
Intermedio 5. 3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-tert-butilo



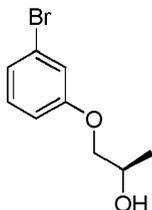
Una mezcla de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-tert-butilo (Intermedio 4) (4,36 g, 11,7 mmol), 2-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (disponible de Aldrich) (9,79 g, 35,2 mmol), solución acuosa de KOH (6,18 ml, 23,5 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (50 ml). El matraz se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y luego se añadieron (R)-BINAP (0,731 g, 1,17 mmol) y [Rh(COD)Cl]₂ (0,289 g, 0,587 mmol). La reacción se calentó hasta 90 °C durante 2 h. Después de enfriar, el disolvente se eliminó a vacío. La muestra se redisolvió en metanol y se purificó usando un cartucho SCX de 100 g, eluyendo con 1CV de MeOH y luego con 1CV de amoniaco 2M en MeOH. Las fracciones apropiadas se concentraron *in vacuo* para dar un aceite de color marrón (4,8 g), que se separó por HPLC quiral en una columna Chiralcel OD-H (30 mm x 25 cm), eluyendo con EtOH-heptano al 40 %, caudal 25 ml/min, detectando a 215 nm para dar:

el isómero principal: 3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-tert-butilo (3,19 g, 52 %): LCMS (Sistema B) RT = 1,45 min, 98 %, ES+ve *m/z* 524 (M+H)+; HPLC analítica quiral en una columna Chiralcel OD-H (4,6 mm x 250 mm) eluyendo con 50 % de EtOH-heptano RT = 11,65 min, 99,5 % y

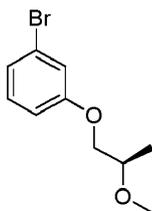
el isómero minoritario: 3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato (0,3 g, 5 %): HPLC analítica quiral en una columna Chiralcel OD-H (4,6 mm x 250 mm) eluyendo con 50 % de EtOH-heptano RT = 8,1 min, 85 %.

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

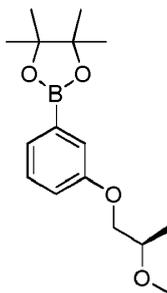
Una solución de (R)-7-(2-(pirrolidin-3-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridina (Intermedio 3) (10,6 g, 45,8 mmol) en DCM (200 ml) se añadió DIPEA (14,40 ml, 82 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió 4-bromobut-2-enoato de (E)-metilo (5,39 ml, 45,8 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,75 h y luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2x100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron *in vacuo*. El residuo (13,94 g) se purificó por cromatografía en un cartucho de sílica (330 g) eluyendo con 0-100 % EtOAc-(3: 1 EtOAc-EtOH) que contenía Et₃N al 1 %. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar *el compuesto del título* (7,66 g, 51 %) como un aceite de color amarillo, que se solidificó al almacenarlo en el refrigerador. LCMS (Sistema A) RT = 1,02 min, 100 %, ES+ve *m/z* 330 (M+H)+.

Intermedio 7. (R)-1-(3-Bromofenoxi)propan-2-ol

Una solución agitada de 3-bromofenol (10 g, 57,8 mmol) en acetona (50 ml) se trató con (R)-2-metiloxirano (disponible de TCI) (16,79 g, 289 mmol) y K₂CO₃ (8,79 g, 63,6 mmol) a 0 °C en un tubo sellado, y luego la mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo*, y el residuo se sometió a partición entre DCM (200 ml) y solución acuosa de NaOH 1 N (25 ml). La fase orgánica se lavó con más NaOH (25 ml), agua (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (13 g, 94 %) como un líquido de color amarillo pálido: MS ES+ve *m/z* 231, 233 (M+H)+; SFC quiral analítico en una columna de amilosa YMC (250 mm x 4,6 mm) RT = 2,42 min, 87 %, CO₂, 20 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en metanol), 3 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 225 nm.

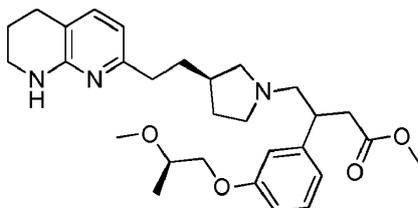
Intermedio 8. (R)-1-Bromo-3-(2-metoxipropoxi)benceno

Una solución agitada de (R)-1-(3-bromofenoxi)propan-2-ol (13 g, 56 mmol) en MeCN (130 ml) se trató con óxido de plata (26,1 g, 113 mmol), seguido de yodometano (17,59 ml, 281 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 24 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con DCM (10 ml), se preabsorbió sobre sílica (60 g) y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano. Las fracciones correspondientes se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (9,5 g, 63 %) como un líquido de color amarillo pálido: MS FID *m/z* 244, 246 (M+).

Intermedio 9. (R)-2-(3-(2-metoxipropoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

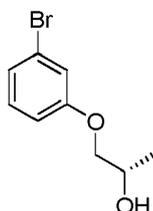
Una solución desgasificada de argón de (R)-1-bromo-3-(2-metoxipropoxi)benzoceno (Intermedio 8) (9,0 g, 36,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (9,32 g, 36,7 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió acetato de potasio (7,21 g, 73,4 mmol), seguido de aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,00 g, 3,67 mmol) y la mezcla resultante se desoxigenó con argón durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se adsorbió en florisil y se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc-hexano al 2 % para dar *el compuesto del título* (9 g, 73 %) como un líquido de color amarillo pálido: MS FID *m/z* 292 (M+).

Intermedio 10. 3-(3-((R)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo



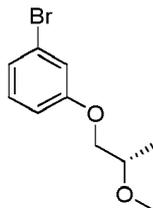
Una solución agitada de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (1,0 g, 3,0 mmol), (R)-2-(3-(2-metoxipropoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 9) (4,43 g, 15,2 mmol) y una solución acuosa de KOH 3,8 M (2,4 ml, 9,1 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desoxigenó con argón durante 25 minutos. En un vial separado, una solución de (R)-BINAP (0,227 g, 0,364 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (0,075 g, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desoxigenó con argón durante 20 minutos y luego se añadió a la solución anterior, y se continuó la desoxigenación durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción rojiza resultante se agitó a 90 °C durante 18 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El sólido se lavó con EtOAc (10 ml), y el filtrado y los lavados se concentraron *in vacuo*. El residuo se diluyó con DCM (10 ml), se adsorbió sobre sílica (20 g) y se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH-DCM al 6 % para dar *el compuesto del título* (800 mg, 50 %) como un líquido color marrón pálido: MS ES+ve *m/z* 496 (M+H)⁺; SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 13,76 min, 80,1 %, CO₂, 20 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en metanol), 3 g/min, 100 bar, 30,2 °C, detectando a 320 nm.

Intermedio 11. (S)-1-(3-Bromofenoxi)propan-2-ol



Una solución agitada de 3-bromofenol (10 g, 57,8 mmol) en acetona (50 ml) se trató con (S)-2-metiloxirano (disponible de TCI) (20,47 ml, 289 mmol) y K₂CO₃ (8,79 g, 63,6 mmol) a 0 °C en un tubo sellado, y luego la mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se sometió a partición entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (11 g, 72 %) como un aceite de color amarillo: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,18-7,07 (m, 3H), 6,89-6,84 (m, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 3, 9 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 7,5, 9 Hz, 1H), 1,31-1,26 (m, 3H).

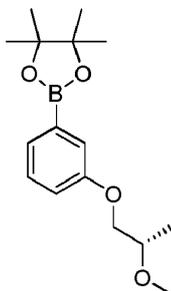
Intermedio 12. (S)-1-Bromo-3-(2-metoxipropoxi)benzoceno



A una solución agitada de (S)-1-(3-bromofenoxi)propan-2-ol (Intermedio 11) (11 g, 47,6 mmol) en MeCN (110 ml) se añadió óxido de plata (11,03 g, 47,6 mmol), seguido por yodometano (14,88 ml, 238 mmol) a 0 °C y agitado a 80 °C durante 24 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se diluyó con DCM (10 ml), se adsorbió sobre sílica (60 g) y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 10 % en hexano. Las fracciones correspondientes se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (7 g, 54 %) como líquido de color amarillo pálido: MS

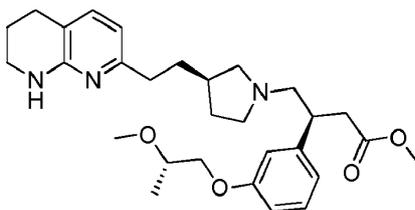
FID m/z 244, 246 (M⁺). HPLC analítica quiral en una columna Chiralpak AD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 6,07 min, 87 %, eluyendo con EtOH al 5 % en hexano, caudal = 1 ml/min, detectando a 210 nm.

Intermedio 13. (S)-2-(3-(2-metoxipropoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



- 5 Una solución desoxigenada de argón de (S)-1-bromo-3-(2-metoxipropoxi)benceno (Intermedio 12) (5,0 g, 20,4 mmol), acetato de potasio (4,00 g, 40,8 mmol) y bis(pinacolato)diboro (5,70 g, 22,4 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,666 g, 2,40 mmol) y la mezcla resultante se desoxigenó con argón durante 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se adsorbió sobre sílica y se purificó por cromatografía en columna de sílica, eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano. Las fracciones correspondientes se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (3 g, 45 %) como un líquido de color amarillo pálido: MS FID m/z 292 (M⁺).

Intermedio 14. 3-(3-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-metilo

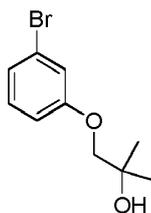


- 15 Una mezcla de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (500 mg, 1,52 mmol), solución acuosa 3,8M de KOH (1,997 ml, 7,59 mmol) y (S)-2-(3-(2-metoxipropoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (intermedio) (2,21 g, 7,59 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desoxigenó con argón durante 25 minutos mientras estaba en un vial separado (R)-BINAP (113 mg, 0,182 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (37,4 mg, 0,076 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desoxigenaron con argón durante 20 minutos y luego se agregaron a la anterior solución con desgasificación con argón durante otros 10 min y luego la solución se calentó hasta 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, el residuo se disolvió en DCM (50 ml), se adsorbió sobre sílica gel (10 g) y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH-DCM al 6 %. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron *in vacuo* para dar el producto (100 mg, 13 %) como una mezcla de diastereoisómeros. La mezcla se separó mediante SFC quiral preparativa en una columna Chiralcel AD-H (250 mm x 21 mm), CO₂, codisolvente al 40 % (dietilamina al 0,5 % en metanol), 60 g/min, 100 bar, 30,2 °C, detectando a 321 nm para dar:

- 20 **el isómero principal:** (40 mg, 5 %) 3-(3-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-metilo (40 mg, 5 %) MS ES+ve m/z 496 (M+H)⁺; SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 2,72 min, 97,8 %, CO₂, 50 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en metanol), 4 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 324 nm y

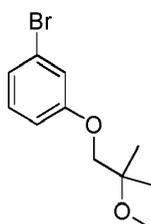
- 25 **el isómero minoritario:** (20 mg, 2,5 %) 3-(3-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (R)-metilo (20 mg, 2 %). SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 2,03 min, 99,3 %, CO₂, 50 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en metanol), 4 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 322 nm.

Intermedio 15. 1-(3-bromofenoxi)-2-metilpropan-2-ol



5 A una solución agitada de 3-bromofenol (5 g, 28,9 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió 2,2-dimetiloxirano (10,04 ml, 116 mmol) y K_2CO_3 (4,39 g, 31,8 mmol) a 0 °C en tubo sellado. La mezcla resultante se calentó hasta reflujo y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua. Solución de NaOH 1N (2 x 50 ml), la capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener *el compuesto del título* (6 g, 80 %) como un líquido de color amarillo pálido: MS FID m/z 244, 246 (M^+).

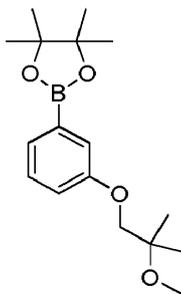
Intermedio 16. 1-bromo-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)benceno



10 A una solución agitada de 1-(3-bromofenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermedio 15) (5 g, 20,4 mmol) en MeCN (50 ml) se añadió óxido de plata (4,73 g, 20,4 mmol), seguido por yodometano (6,38 ml, 102 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (20 ml), el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (malla 100-200) eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano. Las fracciones se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (2,5 g, 46 %) como un aceite incoloro: RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,16-7,05 (3H, m), 6,87 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,29 (3H, s), 1,29 (6H, s).

15

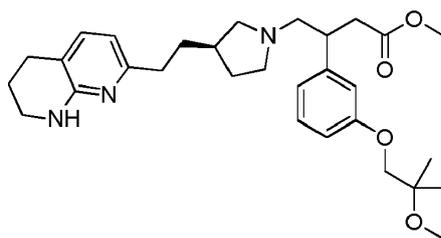
Intermedio 17. 2-(3-(2-Metoxi-2-metilpropoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



20 A una solución agitada de 1-bromo-3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)benceno (Intermedio 16) (2,4 g, 9,26 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió acetato de potasio (1,82 g, 18,5 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,35 g, 9,26 mmol) y esto se purgó con gas nitrógeno durante 15 minutos, luego se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,756 g, 0,926 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (15 ml) y se adsorbió sobre sílica gel (25 g) y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 10 % y éter de petróleo (200 ml). Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para dar *el compuesto del título* (1,6 g, 50 %) como un líquido color marrón pálido: MS FID m/z 306 (M^+).

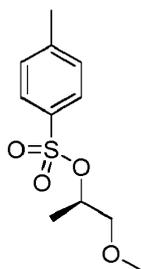
25

Intermedio 18. 3-(3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo



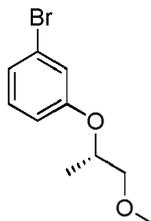
Una solución agitada de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (0,5 g, 1,518 mmol), KOH 3 M (1,518 ml, 4,55 mmol) y 2-(3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (intermedio 17) (1,39 g, 4,55 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se desoxigenó con argón durante 25 minutos y en un vial separado (R)-BINAP (0,113 g, 0,182 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (37 mg, 0,076 mmol) en dioxano se desgasificaron con argón durante 20 minutos y luego se añadieron a la solución anterior y nuevamente se desgasificaron con argón durante 10 minutos, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, el residuo se diluyó con DCM (10 ml) y se adsorbió sobre sílica gel (5 g) y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH al 6 % en DCM. Las fracciones se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (160 mg, 20 %) como una goma color marrón: MS ES+ve *m/z* 510 (M+H)⁺; SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 2,68 min, 84 % y RT = 2,44 min, 12 %, CO₂, 35 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 3 g/min, 100 bar, 30,2 °C, detección a 322 nm.

Intermedio 19. (R)-1-Metoxipropan-2-il-4-metilbencenosulfonato



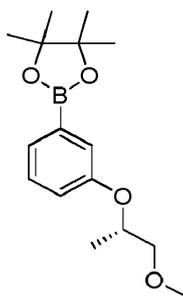
A una solución de (R)-1-metoxipropan-2-ol (disponible de Combi-block) (5 g, 55 mmol) en DCM (50 ml) y piridina (25 ml) se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (11,6 g, 61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió hielo (100 g) y la mezcla se agitó durante 1 h. La fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa al 10 %. H₂SO₄ (4 x 25 ml), agua (30 ml), secada (Na₂SO₄) y luego filtrada a través de sílica eluyendo con DCM (100 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar *el compuesto del título* (7 g, 51 %) como un líquido incoloro: MS ES+ve *m/z* 245 (M+H)⁺; [α]_D²⁵ -2° (c = 1 en CHCl₃).

Intermedio 20. (S)-1-Bromo-3-((1-metoxipropan-2-il)oxi)benceno



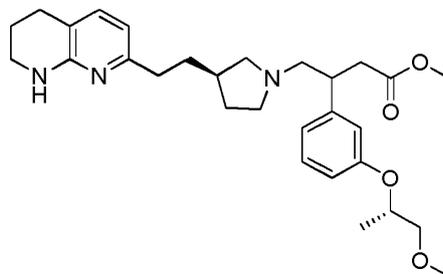
A una solución de 3-bromofenol (3,06 g, 17,7 mmol) en DMF (50 ml) se añadió tert-butoxido de potasio (2,48 g, 22,1 mmol). Esto se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió 4-metilbencenosulfonato de (R)-1-metoxipropan-2-ilo (Intermedio 19) (5,4 g, 22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió MeOH (1,8 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió agua (75 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con éter de petróleo (2 x 250 ml) y las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) adsorbido sobre sílica (5 g) y se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc-éter de petróleo al 3 %. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para dar *el compuesto del título* (2,5 g, 46 %) como un líquido incoloro: MS ES+ve *m/z* 245, 247 (M+H)⁺.

Intermedio 21. (S)-2-(3-((1-Metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



5 A una solución desgasificada de (S)-1-bromo-3-((1-metoxipropan-2-il)oxi)benceno (intermedio 20) (2,5 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) KOAc añadido (3,00 g, 30,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,37 g, 13,26 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (833 mg, 1,02 mmol) y la mezcla se calentó durante 12 h a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se adsorbió sobre sílica (1 g) y se purificó por cromatografía sobre sílica (10 g) eluyendo con EtOAc-hexano al 5 % para dar *el compuesto del título* (1,5 g, 43 %) MS FID *m/z* 292 (M+).

Intermedio 22. 3-(3-(((S)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo

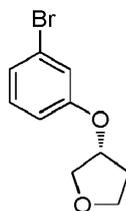


10 Una solución agitada de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (300 mg, 0,911 mmol), (S)-2-(3-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 21) (798 mg, 2,73 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó con argón durante 25 minutos. En un vial separado (R)-BINAP (68,0 mg, 0,11 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (22 mg, 0,046 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificaron con argón durante 20 minutos y luego agregado a la solución anterior, la desgasificación con argón continuó durante otros 10 minutos. La mezcla de reacción rojiza resultante se calentó hasta 90 °C durante 18 h, y luego se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con 1,4 dioxano (30 ml), y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM (15 ml), se adsorbió sobre sílica (3 g) y se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM al 6-10 %. Las fracciones se evaporaron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (112 mg, 21 %) como una goma de color marrón claro: MS ES+ve *m/z* 496 (M+H)+.

15

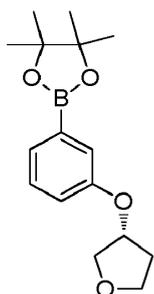
20

Intermedio 23. (R)-3-(3-Bromofenoxi)tetrahidrofurano



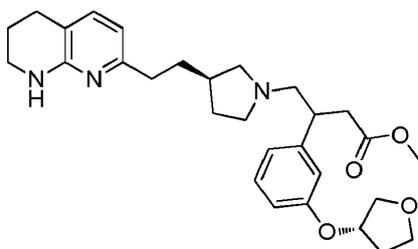
25 Una solución de 3-bromofenol (10 g, 57,8 mmol), trifenilfosfina (22,74 g, 87 mmol), (S)-tetrahidrofuran-3-ol (disponible de Combi Blocks) (5,09 g, 57,8 mmol) en THF (100 ml) se trató a 0 °C con DIAD (11,24 ml, 57,8 mmol) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se adsorbió sobre sílica (50 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica eluyendo con EtOAc-hexano al 10 %. Las fracciones se concentraron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (8 g, 52 %) como un líquido incoloro: MS ES+ve *m/z* 243, 245 (M+H)+; SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OJ-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 2,24 min, 98 %, CO₂, codisolvente al 30 % (dietilamina al 0,5 % en MeOH), 3 g/min, 100 bar, 29,9 °C, detectando a 272 nm.

30 Intermedio 24. (R)-4,4,5,5-tetrametil-2-(3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



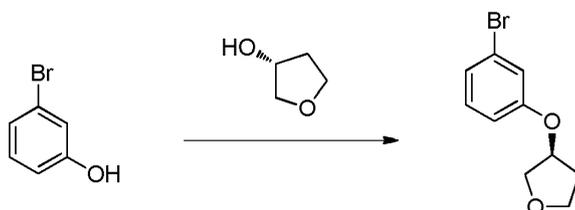
Una solución de (R)-3-(3-bromofenoxi) tetrahidrofurano (Intermedio 23) (8 g, 33 mmol), acetato de potasio (6,46 g, 65,8 mmol) y bis(pinacolato)diboro (9,19 g, 36,2 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se desoxigenó con gas argón y luego se trató con aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,34 g, 1,64 mmol). La solución se desoxigenó durante otros 15 min haciendo pasar gas argón a través de la mezcla de reacción y luego se calentó hasta 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con 1,4-dioxano (10 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron *in vacuo*. El residuo se adsorbió sobre sílica (20 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica eluyendo con EtOAc-hexano al 10 %. Las fracciones se concentraron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (6 g, 54 %) como un líquido de color amarillo pálido: MS FID 290 (M+).

Intermedio 25. 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)butanoato de metilo

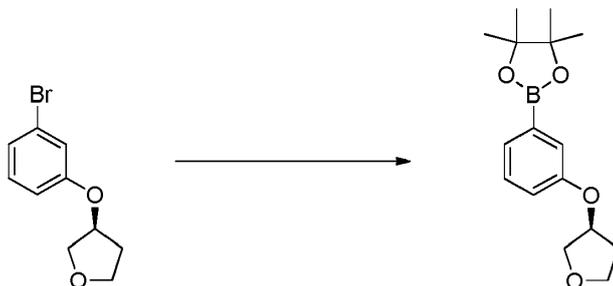


Una solución de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (500 mg, 1,52 mmol), KOH 3,8 M (1,52 ml, 5,77 mmol), (R)-4,4,5,5-tetrametil-2-(3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 24) (2,20 g, 7,59 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desoxigenó pasando gas argón a través de la solución durante 25 minutos. En un vial separado (R)-BINAP (113 mg, 0,182 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (37,4 mg, 0,076 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) fue desoxigenado pasando gas argón a través de la solución durante 20 min. Las dos soluciones se mezclaron y se desoxigenaron adicionalmente con argón durante otros 10 min, y luego se calentaron hasta 90 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se adsorbió sobre sílica (10 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica eluyendo con MeOH-DCM al 6 %. Las fracciones se evaporaron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (200 mg, 25 %) como una mezcla diastereoisomérica: MS ES+ve *m/z* 494 (M+H)⁺; SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 2,83 min, 78 % y RT = 2,39 min, 10 %, CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 210 nm.

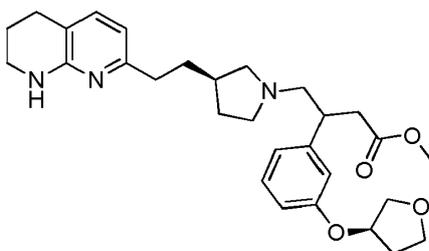
Intermedio 26. (S)-3-(3-Bromofenoxi)tetrahidrofurano



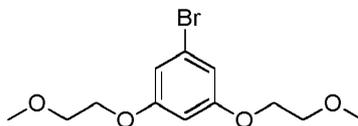
A una solución agitada de 3-bromofenol (10 g, 57,8 mmol), trifetilfosfina (22,74 g, 87 mmol), (R)-tetrahidrofuran-3-ol (5,09 g, 57,8 mmol) (disponible de Combi Blocks) en THF (100 ml) se añadió DIAD (11,24 ml, 57,8 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se eliminaron *in vacuo*, el residuo se adsorbió sobre sílica (50 g) y se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con EtOAc-hexano al 10 %. Las fracciones correspondientes se concentraron *in vacuo* y se redisolviaron en DCM (100 ml), se lavaron con solución acuosa de NaOH 1 M (2 x 25 ml) y agua (50 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (8 g, 56 %) como un líquido incoloro transparente: [α]_D 25 = + 12 ° (c = 1,0 en CHCl₃); SFC quiral analítico en una columna de amilosa YMC (250 mm x 4,6 mm) RT = 2,82 min, 96 %, CO₂, 25 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 3 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 212 nm.

Intermedio 27. (S)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano

Una solución de (S)-3-(3-bromofenoxi) tetrahidrofuran (Intermedio 26) (8 g, 33 mmol), acetato de potasio (6,46 g, 65,8 mmol) y bis(pinacolato)diboro (9,19 g, 36,2 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se desoxigenó con gas argón, se trató con aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,69 g, 3,29 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se desoxigenó con argón durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El sólido se lavó con 1,4-dioxano (10 ml). Los lavados del filtrado se concentraron *in vacuo*, el residuo se adsorbió sobre sílica (20 g) y se purificó por cromatografía en columna de sílica eluyendo con EtOAc-hexano al 10 %. Las fracciones correspondientes se recolectaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (6 g, 36 %) como líquido color marrón pálido: MS ES+ve *m/z* 291 (M+H)⁺.

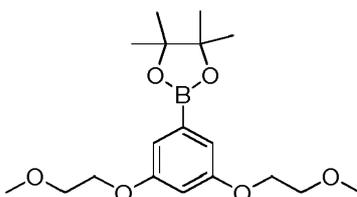
Intermedio 28. 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)butanoato de metilo

Una solución de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (500mg, 1,518 mmol), (S)-4,4,5,5-tetrametil-2-(3-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 27) (2,2 g, 7,59 mmol), KOH acuoso 3,8 M (1,997 ml, 7,59 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desoxigenó con gas argón durante 25 min. En un vial separado (R)-BINAP (113 mg, 0,182 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (37,4 mg, 0,076 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desoxigenaron con argón por 20 min. Las dos soluciones se mezclaron y se desoxigenaron adicionalmente con argón durante otros 10 min, y luego se calentaron hasta 90 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se adsorbió sobre sílica (10 g) y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH al 6 % en DCM. Las fracciones se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (250 mg, 29 %) como una mezcla diastereoisomérica: MS ES+ve *m/z* 494 (M+H)⁺; SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 2,42 min, 73 % y RT = 2,08 min, 9 %, CO₂, 50 % de cosolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 210 nm.

Intermedio 29. 1-Bromo-3,5-bis(2-metoxietoxi)benceno

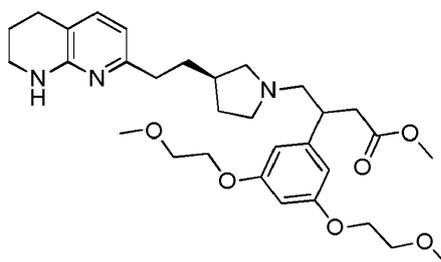
Una solución de 5-bromobenceno-1,3-diol (2 g, 10,6 mmol) en DMF (20 ml) se trató con K₂CO₃ (5,85 g, 42,3 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (3,24 g, 23,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc (50 ml) y agua (30 ml) y se lavó con solución de salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se adsorbió sobre sílica y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica (20 g) eluyendo con EtOAc-éter de petróleo al 20 %. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 58 %) como un líquido incoloro: MS ES+ve *m/z* 305, 307 (M+H)⁺.

Intermedio 30. 2-(3,5-Bis(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



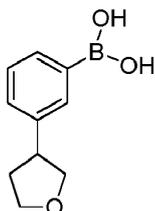
5 Una solución de 1-bromo-3,5-bis(2-metoxietoxi)benzeno (intermedio 29) (3,0 g, 9,8 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,00 g, 11,8 mmol), acetato de potasio (2,89 g, 29,5 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se desoxigenó con gas nitrógeno para 15 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,606 g, 1,966 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica (50 g), eluyendo con EtOAc al 30 % en hexano para proporcionar *el compuesto del título* (3,5 g, 96 %) como un líquido de color amarillo pálido: MS ES+ve *m/z* 353 (M+H)+.

Intermedio 31. 3-(3,5-bis(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo



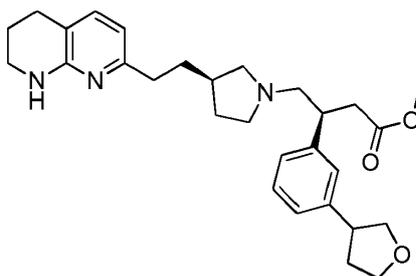
10 Una solución de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (300 mg, 0,911 mmol), 2-(3,5-bis(2-metoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 30) (962 mg, 2,73 mmol) y solución acuosa de KOH 3,8M (0,719 ml, 2,73 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se desoxigenó con gas argón. Se añadieron dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (22,45 mg, 0,046 mmol) y (R)-BINAP (68,0 mg, 0,109 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y la solución se desoxigenó por 10 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo (500 mg) se adsorbió sobre sílica (3 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica (12 g) eluyendo con MeOH-DCM al 7 %. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida y el residuo (250 mg) se disolvió en DCM (1 ml) y se purificó adicionalmente por TLC preparativa sobre sílica GF254 (fase móvil 5 % MeOH-DCM). El compuesto se lavó con MeOH-DCM al 10 % y el filtrado se evaporó *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (150 mg, 28 %) como una goma de color marrón: MS ES+ve *m/z* 556 (M+H)+; SFC quiral analítico en una columna Chiralpak AS-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 2,31 min, 82 % y RT = 3,09 min, 18 %, CO₂, 20 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 3 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 321 nm.

Intermedio 32. ácido (3-(Tetrahidrofuran-3-il)fenil)borónico



25 A una solución agitada de 3-(3-yodofenil) tetrahidrofurano (PR Guzzo et al. US20120184531AA, página 52) (13 g, 47,4 mmol), se añadió borato de triisopropilo (17,62 ml, 76 mmol) en THF (150 ml) ⁿBuLi (24,66 ml, 61,7 mmol) gota a gota durante 5 min a -78 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó con HCl 2 M (100 ml) y se añadieron agua (200 ml), EtOAc (250 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 200 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo (10 g) se adsorbió sobre sílica (20 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel (150 g), eluyendo con EtOAc al 0-50 % en éter de petróleo. Las fracciones se combinaron y se concentraron bajo presión reducida, el residuo (5 g) se lavó con pentano frío (100 ml) para proporcionar *el compuesto del título* (4,2 g, 45 %) como una goma de color marrón: MS ES+ve *m/z* 193 (M+H)+.

35 Intermedio 33. Isómero 1 e Isómero 2 de 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)butanoato de (3S)-metilo

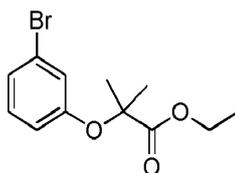


Se añadió una solución acuosa de KOH 3,8M (1,198 ml, 4,55 mmol) a una mezcla de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (1 g, 3,04 mmol), ácido (3-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)borónico (Intermedio 32) (874 mg, 4,55 mmol), (R)-BINAP (0,378 g, 0,607 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (0,150 g, 0,304 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h, se enfrió y luego se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel KP-NH (100 g), eluyendo con EtOAc-ciclohexano al 0-50 % durante 60 minutos para dar el producto crudo (900 mg) como una mezcla de cuatro diastereoisómeros. Este material se disolvió en EtOH (9 ml) y se purificó por HPLC en una columna Chiralcel OD-H (30 mm x 250 mm), eluyendo con EtOH al 10 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina)-heptano (que contiene 0,2 % de isopropilamina), caudal = 30 ml/min, detectando a 215 nm. Esta etapa de purificación eliminó las impurezas y los diastereoisómeros menores, y dio los dos diastereoisómeros principales como una mezcla (550 mg), que se separó en una columna Chiralcel OJ-H (30 mm x 250 mm), eluyendo con EtOH al 10 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina)-heptano (que contiene 0,2 % de isopropilamina), caudal = 30 ml/min, detección a 215 nm. Las fracciones con RT = 46-50 min se combinaron y las fracciones con RT = 64-78 min se combinaron. Las fracciones con RT = 50-64 min fueron fracciones mixtas y se volvieron a procesar utilizando la misma columna Chiralcel OJ-H. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para dar los dos isómeros principales *del compuesto del título* que difieren en el centro asimétrico de tetrahidrofurano:

Isómero 1 (100 mg, 7 %): LCMS (Sistema B) RT = 1,31 min, 96,4 %, ES+ve *m/z* 478 (M+H)⁺; HPLC quiral analítica RT = 36,0 min, 94,6 % en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 mm x 250 mm), eluyendo con EtOH al 15 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina)-heptano (que contiene 0,2 % de isopropilamina), caudal = 1 ml/min, detectando a 215 nm.

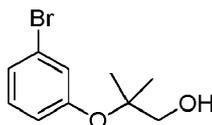
Isómero 2 (66 mg, 4 %): LCMS (Sistema B) RT = 1,31 min, 100 %, ES+ve *m/z* 478 (M+H)⁺; HPLC quiral analítica RT = 39,3 min, 97,2 % en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 mm x 250 mm), eluyendo con EtOH al 15 % (que contiene 0,2 % de isopropilamina)-heptano (que contiene 0,2 % de isopropilamina), caudal = 1 ml/min, detectando a 215 nm.

25 Intermedio 34: 2-(3-bromofenoxi)-2-metilpropanoato de etilo

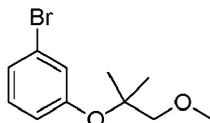


Una solución de 3-bromofenol (25 g, 145 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (23,49 ml, 159 mmol) en DMF (250 ml) se trató con carbonato de potasio (39,9 g, 289 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se adsorbió sobre sílica gel (50 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel eluyendo con EtOAc al 10 % en éter de petróleo. Las fracciones se concentraron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (16 g, 38 %) como un líquido de color amarillo: MS FID *m/z* 286, 288 (M⁺).

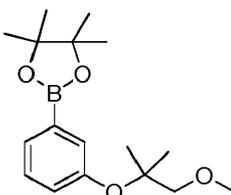
Intermedio 35: 2-(3-Bromofenoxi)-2-metilpropan-1-ol



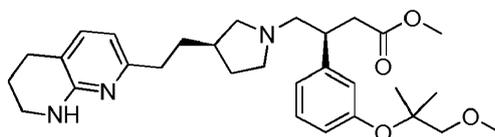
A una solución agitada de 2-(3-bromofenoxi)-2-metilpropanoato de etilo (Intermedio 34) (16 g, 55,7 mmol) en THF (150 ml) se le añadió una solución 2 M de borohidruro de litio en THF (27,9 ml, 55,7 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de solución acuosa de cloruro de amonio (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La solución orgánica se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (10,8 g, 68 %) como un líquido de color amarillo pálido: MS FID *m/z* 244, 246 (M⁺).

Intermedio 36: 1-Bromo-3-((1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi)benceno

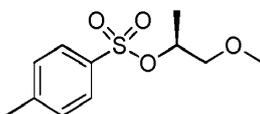
5 A una solución agitada de 2-(3-bromofenoxi)-2-metilpropan-1-ol (Intermedio 35) (10 g, 40,8 mmol) en THF (100 ml) se le añadió hidruro de sodio (60 % en aceite; 1,632 g, 40,8 mmol) a 0 °C, seguido de yodometano (3,83 ml, 61,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó añadiendo agua enfriada (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (10 g, 93 %) como un líquido de color amarillo: MS FID *m/z* 258, 260 (M⁺).

Intermedio 37: 2-(3-((1-Metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

10 Una solución de 1-bromo-3-((1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi)benceno (Intermedio 36) (10 g, 38,6 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (9,80 g, 38,6 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se desoxigenó con gas argón y luego se añadió acetato de potasio (7,57 g, 77 mmol), seguido de aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,15 g, 3,86 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C, se filtró a través de un lecho de Celite, el lecho se lavó con EtOAc (100 ml) y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se adsorbió sobre sílica gel (20 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica eluyendo con EtOAc-hexano al 10 %. Las fracciones puras se concentraron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (9,4 g, 75 %) como un líquido de color verde: MS FID *m/z* 306 (M⁺).

Intermedio 38: 3-(3-((1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-metilo

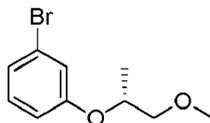
25 Una solución agitada de (R,E)-metil 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato (Intermedio 6) (900 mg, 2,131 mmol), 2-(3-((1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 37) (3,26 g, 10,6 mmol) y KOH acuoso (3,8 M, 1,682 ml, 6,39 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desoxigenó con argón durante 25 minutos. En un vial separado, una solución de (R)-BINAP (159 mg, 0,256 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (52,5 mg, 0,107 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desoxigenó con argón durante 15 minutos y se añadió a la solución anterior. La mezcla se desoxigenó con argón durante otros 10 min. La mezcla de reacción rojiza resultante se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El lecho de Celite se lavó con EtOAc (10 ml) y el filtrado combinado y el lavado se concentraron *in vacuo*. El residuo se adsorbió sobre sílica gel (10 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel eluyendo con 5 % de MeOH (que contenía 1 % de amoníaco 2 N en MeOH) en DCM. Las fracciones se concentraron *in vacuo* para dar un producto impuro (600 mg) que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre sílica, eluyendo con EtOH-EtOAc al 25 %. Las fracciones se concentraron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (350 mg, 29 %) como un aceite de color amarillo: MS ES+ve *m/z* 510 (M+H)⁺; SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 2,00 min, 81,5 %, CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 210 nm.

Intermedio 39: 4-metilbencenosulfonato de (S)-1-metoxipropan-2-ilo

40 Una solución de (S)-1-metoxipropan-2-ol (disponible de Combi-Blocks) (5 g, 55 mmol) en DCM (75 ml) y piridina (12,5 ml, 155 mmol) se trató a temperatura ambiente con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (12 g, 62,9 mmol) y la mezcla

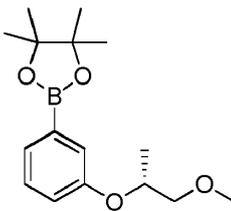
se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió hielo (50 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La capa orgánica se separó y se lavó con ácido sulfúrico acuoso al 10 % (12,5 ml x 4), agua (15 ml) y se secó (Na₂SO₄). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel eluyendo con DCM (100 ml) y las fracciones se concentraron bajo presión reducida para dar *el compuesto del título* (6,5 g, 48 %) como un líquido incoloro: MS ES+ve *m/z* 245 (M+H)+.

Intermedio 40: (R)-1-Bromo-3-((1-metoxipropan-2-il)oxi)benceno



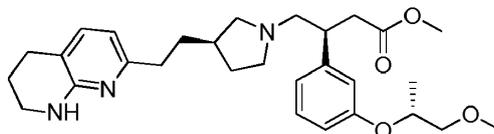
Una solución de 3-bromofenol (3,5 g, 20,2 mmol) en DMF (25 ml) se trató con tert-butóxido de potasio (2,57 g, 22,9 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió (S)-1-metoxipropan-2-il 4-metilbencenosulfonato (intermedio 39) (4,9 g, 20,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió MeOH (0,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se añadió más MeOH (2,1 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con éter de petróleo (125 ml x 2). La fase orgánica se lavó con agua (15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo se adsorbió sobre sílica (25 g) y se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc-éter de petróleo al 3 %. Las fracciones se evaporaron bajo presión reducida para dar *el compuesto del título* (2,1 g, 42 %) como un líquido incoloro: MS ES+ve *m/z* 245, 247 (M+H)+.

Intermedio 41: (R)-2-(3-((1-Metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



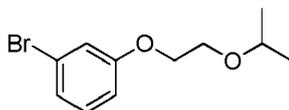
Una solución de (R)-1-bromo-3-((1-metoxipropan-2-il)oxi)benceno (Intermedio 40) (11 g, 45 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se trató con acetato de potasio (8,81 g, 90 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis(1,3,2-dioxaborolano) (11,4 g, 45 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (3,66 g, 4,49 mmol) y la mezcla se calentó durante 16 h a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se adsorbió sobre sílica (10 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica eluyendo con 5 % de EtOAc-hexano. Las fracciones se concentraron bajo presión reducida para dar *el compuesto del título* (8 g, 45 %) como un líquido de color amarillo: MS ES+ve *m/z* 293 (M+H)+; [α]_D²⁵ = - 14 ° (c = 1,0 en CHCl₃).

Intermedio 42: 3-(3-(((R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-metilo



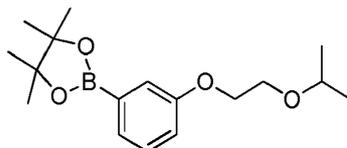
Una solución de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (1,0 g, 3,0 mmol), (R)-2-(3-((1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 41) (2,66 g, 9,11 mmol) y la solución acuosa de KOH (3,8 M, 2,4 ml, 9,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desoxigenó con argón durante 25 minutos. En un vial separado, una solución de (R)-BINAP (227 mg, 0,364 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (75 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desoxigenó con argón durante 20 minutos y luego se agregó a la solución anterior. La desoxigenación se continuó con argón durante otros 10 min y la mezcla de reacción rojiza se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, el lecho se lavó con 1,4 dioxano (10 ml), y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se adsorbió sobre sílica (2,5 g) y se purificó por cromatografía sobre sílica eluyendo con MeOH al 6-10 % en DCM. Las fracciones puras se concentraron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (250 mg, 15 %) como goma de color marrón claro: MS ES+ve *m/z* 496 (M+H)+.

Intermedio 43: 1-Bromo-3-(2-isopropoxietoxi)benceno



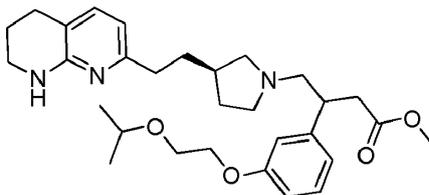
A una solución agitada de 3-bromofenol (8 g, 46 mmol), 2-isopropoxietanol (6,35 ml, 55,5 mmol) y trifetilfosfina (15,77 g, 60,1 mmol) en THF (80 ml) se añadió DIAD (9,89 ml, 50,9 mmol) gota a gota bajo argón a 0 °C. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml) y se concentró bajo presión reducida para eliminar el THF. La capa de agua se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida. Este residuo (30 g) se adsorbió sobre sílica gel (60 g) y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de EtOAc al 0-5 % en éter de petróleo. Las fracciones apropiadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (6 g, 50 %) como un aceite incoloro: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,15-7,05 (3H, m), 6,85 (1H, br d, J 8 Hz), 4,08 (2H, t, J 5 Hz), 3,76 (2H, t, J 5 Hz), 3,67 (1H, m), 1,20 (6H, d, J 6 Hz).

10 Intermedio 44: 2-(3-(2-Isopropoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



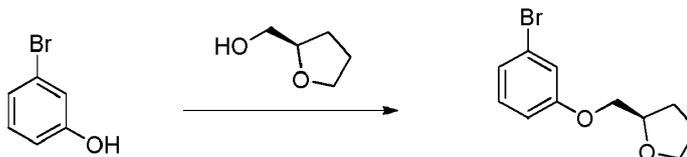
Una solución de 1-bromo-3-(2-isopropoxietoxi)benceno (Intermedio 43) (5 g, 19 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,88 g, 23,15 mmol) y acetato de potasio (5,68 g, 57,9 mmol) en tolueno (100 ml) se desoxigenó con argón durante 15 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf) (0,706 g, 0,965 mmol) y nuevamente se desoxigenó usando argón durante otros 15 min. La mezcla se calentó luego a 100 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el lecho se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se adsorbió sobre Florosil (26 g) y se purificó por cromatografía sobre Florosil (120 g) eluyendo con éter de petróleo. Las fracciones se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (5 g, 85 %): MS ES+ve *m/z* 307 (M+H)+.

20 Intermedio 45: 3-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo



Una solución agitada de (R)-BINAP (45,4 mg, 0,073 mmol) y Rh₂Cl₂(COD)₂ (14,97 mg, 0,030 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desoxigenó con argón durante 15 minutos. En otro matraz, una solución de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (200 mg, 0,607 mmol), 2-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 44) (558 mg, 1,821 mmol) y KOH acuoso (3,8M, 0,479 ml, 1,821 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se desoxigenó con argón durante 15 min. Las dos mezclas de reacción se combinaron, se desoxigenaron durante 15 minutos más y se calentaron hasta 100 °C durante 4 horas bajo argón. Una vez completada la reacción, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con DCM (25 ml). El filtrado y los lavados se concentraron bajo presión reducida y el residuo (400 mg) se adsorbió sobre sílica (1 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílica eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-15 % en DCM. Las fracciones apropiadas se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida. El producto (100 mg) se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa eluyendo con MeOH al 5 % en DCM y haciendo correr la placa dos veces. La fracción apropiada se retiró y se extrajo con MeOH al 5 % en DCM y se agitó. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (70 mg, 19 %) como una goma de color amarillo pálido: MS ES+ve *m/z* 510 (M+H)+; SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 2,35 min, 85,5 %, CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 29,8 °C, detectando a 323 nm.

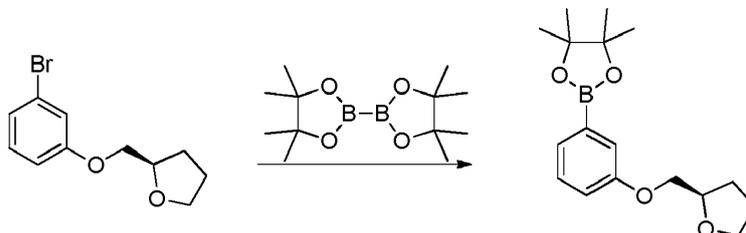
40 Intermedio 46: (R)-2-((3-Bromofenoxi)metil)tetrahidrofuran



Una solución agitada de 3-bromofenol (1 g, 5,78 mmol), trifetilfosfina (1,97 g, 7,51 mmol), (R)-((tetrahidrofuran-2-il)metanol (0,708 g, 6,94 mmol) (disponible de Frapps) en THF (15 ml) se añadió DIAD (1,46 ml, 7,51 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el sólido residual se diluyó con DCM (10 ml), se adsorbió sobre sílica gel y se purificó por cromatografía en columna de sílica, eluyendo

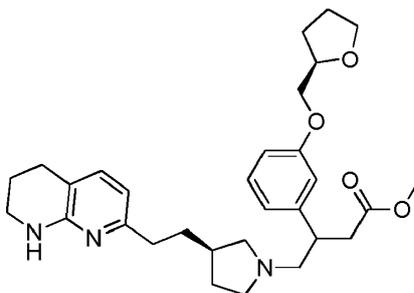
con EtOAc al 5 % en hexano. Las fracciones correspondientes se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (1 g, 52 %) como un líquido de color amarillo: MS ES+ve *m/z* 257, 259 (M+H)+.

Intermedio 47. (R)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



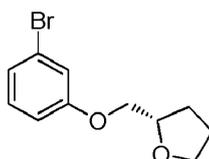
- 5 Una solución de (R)-2-((3-bromofenoxi)metil)tetrahidrofurano (Intermedio 46) (1 g, 3,89 mmol), acetato de potasio (1,145 g, 11,67 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,481 g, 5,83 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desoxigenó con argón durante 15 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,159 g, 0,194 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílica (10 g), eluyendo con éter de petróleo. Las fracciones recolectadas se
- 10 concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (1 g, 66 %) como líquido de color amarillo: MS ES+ve *m/z* 305 (M+H)+.

Intermedio 48. 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoato de metilo



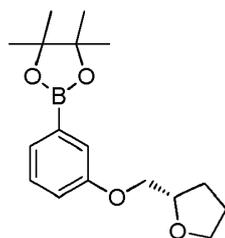
- 15 Una solución agitada de 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (E)-metilo (Intermedio 6) (400 mg, 1,21 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se trató con (R)-4,4,5,5-tetrametil-2-(3-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 47) (1,847 g, 6,07 mmol) y KOH acuoso (3,8M, 0,639 ml, 2,428 mmol) y la solución se desoxigenó con argón durante 15-20 minutos. En un recipiente separado (D)-BINAP (91 mg, 0,146 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (29,9 mg, 0,061 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desoxigenaron
- 20 con argón por 15 min. Esta solución se añadió al recipiente inicial y se continuó la desoxigenación durante otros 15 minutos. La mezcla de reacción rojiza resultante se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en una columna de sílica de 40 g eluyendo con MeOH-DCM al 20 % para proporcionar *el compuesto del título* (220 mg, 36 %) como una goma de color amarillo pálido: MS ES+ve *m/z* 508 (M+H)+. SFC quiral analítico en una
- 25 columna Chiralcel OD-H (250 mm × 4,6 mm) RT = 2,27 min, 32,9 % y RT = 2,80 min, 52,4 % de CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 5 g/min, 100 Bar, 30,4 °C, detectando a 322 nm.

Intermedio 49. (S)-2-((3-Bromofenoxi)metil)tetrahidrofurano



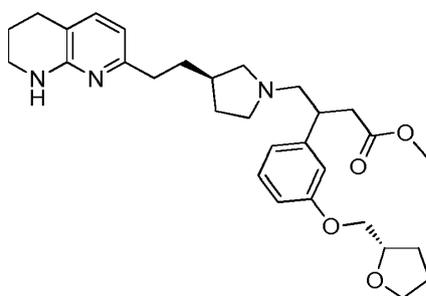
- 30 Una solución agitada de 3-bromofenol (1 g, 5,78 mmol), trifetilfosfina (1,971 g, 7,51 mmol), (S)-((tetrahidrofuran-2-il)metanol (disponible de Alfa Aesar) (0,708 g, 6,94 mmol) en THF (15 ml) se trató con DIAD (1,46 ml, 7,51 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se añadió solución acuosa de NaOH 1 N (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml), y se purificó por cromatografía en columna de sílica, eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano. Las fracciones correspondientes se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (1 g, 67 %) como un líquido de color amarillo: MS ES+ve *m/z* 257, 259 (M+H)+.

- 35 Intermedio 50. (S)-4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-((tetrahidrofuran-2 il)metoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



Una solución de (S)-2-((3-bromofenoxi)metil)tetrahydrofurano (Intermedio 49) (1 g, 3,89 mmol), acetato de potasio (1,145 g, 11,67 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,481 g, 5,83 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desoxigenó con argón durante 15 minutos, luego se trató con aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,159 g, 0,194 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se disolvió en DCM (30 ml), luego se purificó por cromatografía en columna de sílica (columna de 50 g), eluyendo con EtOAc al 5 % en éter de petróleo, y las fracciones recolectadas se concentraron *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (1 g, 85 %) como un líquido de color amarillo: MS ES+ve *m/z* 305 (M+H)⁺.

Intermedio 51. 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(((S)-tetrahydrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoato de metilo

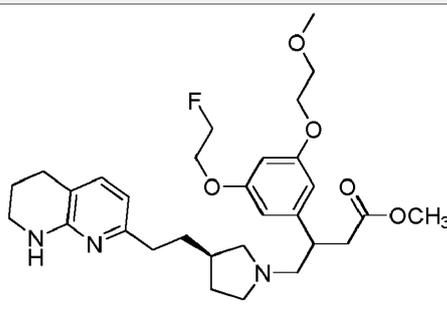
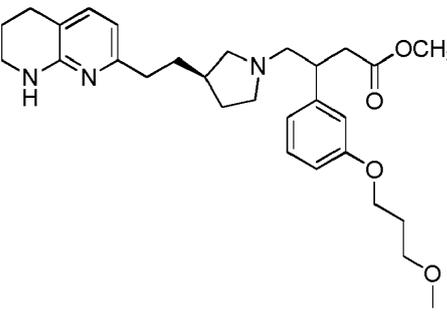
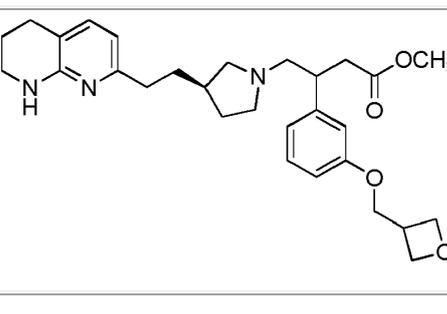


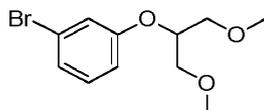
Una mezcla de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (1,0 g, 3,04 mmol), (S)-4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(((tetrahydrofuran-2-il)metoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 50) (2,77 g, 9,11 mmol), KOH (3,8 M, 1,6 ml, 6,1 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml). El matraz se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y luego se añadieron (R)-BINAP (189 mg, 0,304 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (75 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 2 h, se enfrió y se concentró *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), se adsorbió sobre sílica y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con MeOH-DCM al 20 %. Las fracciones se concentraron y el residuo se disolvió en MeOH (4 ml) y se pasó a través de un cartucho SCX (2 g), eluyendo con 2CV de metanol y luego con 2CV de amoníaco 2 M en metanol. Las fracciones apropiadas se concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título (250 mg, 14 %) como un aceite de color marrón pálido: MS ES+ve *m/z* 508 (M+H)⁺. El compuesto es una mezcla de dos diastereoisómeros en el centro bencílico con el isómero principal que tiene la configuración S y los siguientes datos caracterizantes. SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 3,08 min, 13,2 %, RT = 5,8 min, 73,8 % y CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 245 nm.

Los siguientes compuestos intermedios se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos anteriormente mediante una reacción de acoplamiento del éster de pinacol correspondiente y el compuesto de Fórmula (III) (Intermedio 6) en la que R⁴ representa metilo:

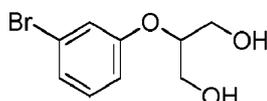
Intermedio	Fórmula	Datos caracterizantes
52		<p>MS ES+ve <i>m/z</i> 526 (M+H)⁺.</p> <p>SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT=1,52 min, 34,8 % y RT=1,70 min, 51,2 %, CO₂, 40 % codisolvente (0,5 % dietilamina en MeOH), 5 g/min, 100 Bar, detectando en 322 nm a 28 °C.</p>

(continuación)

Intermedio	Fórmula	Datos caracterizantes
53		MS ES+ve m/z 544 (M+H) ⁺
54		MS ES+ve m/z 496 (M+H) ⁺ . SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT=2,29 min, 14,1 % y RT=2,61 min, 80,5 %, CO ₂ , 40 % codisolvente (0,5 % dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 Bar, detectando en 321 nm a 31 °C.
55		MS ES+ve m/z 494 (M+H) ⁺

Intermedio 56: 1-Bromo-3-((1,3-dimetoxipropan-2-il)oxi)benceno.

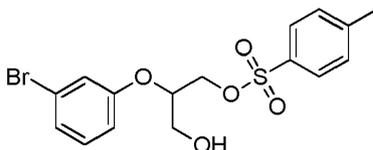
- 5 A una solución de 3-bromofenol (6 g, 34,7 mmol) y 1,3-dimetoxipropan-2-ol (5,00 g, 41,6 mmol) en THF (150 ml) se añadió trifenilfosfina (13,64 g, 52,0 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C seguido de la adición gota a gota de DIAD (6,74 ml, 34,7 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, luego se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró *in vacuo* y se sometió a cromatografía en columna de sílica (columna de 50 g), eluyendo con EtOAc al 20 % en éter de petróleo. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron *in vacuo* proporcionando *el compuesto del título* (4,0 g, 42 %) como un líquido de color amarillo: MS ES+ve m/z 275 (M+H)⁺.

Intermedio 57: 2-(3-Bromofenoxi)propan-1,3-diol.

- 15 A una solución de 1-bromo-3-((1,3-dimetoxipropan-2-il)oxi)benceno (Intermedio 56) (11 g, 40,0mmol) en DCM (100 ml) enfriado hasta 0 °C se le añadió tribromuro de boro (11,34 ml, 120 mmol) gota a gota y se agitó durante 0,5 h. La reacción se inactivó con la adición de agua con hielo (20 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se basificó con

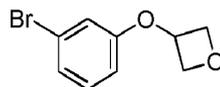
5 solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron *in vacuo* y se sometieron a cromatografía en columna de sílica (columna de 25 g) eluyendo con EtOAc al 30 % en éter de petróleo. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (8,2 g, 83 %) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 - 7,10 (m, 3H), 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,43 (quin, J = 4,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 4H), 3,71 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H).

Intermedio 58: 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-Bromofenoxi)-3-hidroxiopropilo.



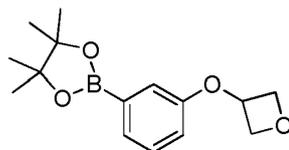
10 A una solución de 2-(3-bromofenoxi)propano-1,3-diol (Intermedio 57) (8,2 g, 33,2 mmol) en THF (100 ml) enfriado hasta 0 °C se añadió NaH (1,327 g, 33,2 mmol) y cloruro de tosilo (6,33 g, 33,2 mmol) y agitado 0,5 h. La reacción se inactivó con la adición de agua con hielo (20 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró *in vacuo* y se sometió a cromatografía en columna de sílica (columna de 25 g) eluyendo con EtOAc al 30 % en éter de petróleo. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (6,2 g, 47 %) como un líquido incoloro: MS ES+ve *m/z* 401, 403 (M+H)+.

Intermedio 59: 3-(3-Bromofenoxi)oxetano.



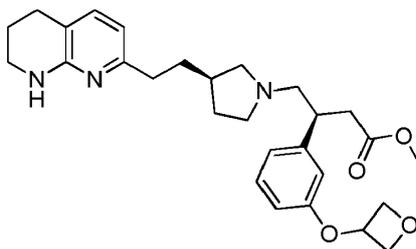
20 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-(3-bromofenoxi)-3-hidroxiopropilo (intermedio 58) (6,1 g, 15,20 mmol) en THF (60 ml) enfriado hasta 0 °C se añadió NaH (0,730 g, 18,24 mmol) y agitado durante 23 h a 40 °C. La reacción se inactivó con la adición gota a gota de solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron *in vacuo* y se sometieron a cromatografía en columna de sílica eluyendo con EtOAc al 25 % en éter de petróleo. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (1,3 g, 35 %) como un líquido incoloro: MS FID *m/z* 228, 230 (M+).

25 Intermedio 60: 4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano.



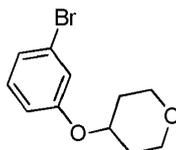
30 A una solución de 3-(3-bromofenoxi)oxetano (Intermedio 59) (1,0 g, 4,37 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (1,330 g, 5,24 mmol), acetato de potasio (1,285 g, 13,10 mmol). La mezcla de reacción se desoxigenó con N₂ durante 5 minutos y se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,713 g, 0,873 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró *in vacuo* y se sometió a cromatografía en columna de sílica (columna de 54 g) eluyendo con EtOAc al 20 % en éter de petróleo. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (950 mg, 68 %) como un líquido incoloro: MS FID *m/z* 276 (M+).

35 Intermedio 61: 3-(3-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-metilo



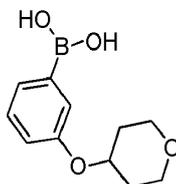
Una mezcla de 4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de (R,E)-metilo (Intermedio 6) (750 mg, 2,28 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio 60) (1257 mg, 4,55 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (56,1 mg, 0,114 mmol), KOH 3,8M (1,198 ml, 4,55 mmol) y (R)-BINAP (142 mg, 0,228 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se combinaron y desgasificaron con argón durante 30 minutos. La solución de color rojo resultante se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el material crudo se purificó por cromatografía en columna usando una columna de 40 g eluyendo con MeOH-DCM al 20-30 %. Las fracciones apropiadas se combinaron para dar *el compuesto del título* (0,4 g, 27 %) como goma de color amarillo: MS ES+ve *m/z* 480 (M+H)+.

Intermedio 62. 4-(3-Bromofenoxi)tetrahidro-2H-pirano.



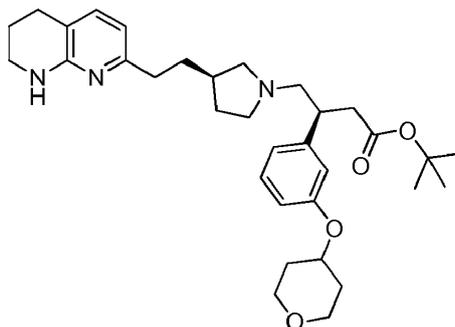
A una solución enfriada a 5 °C de 3-bromofenol (7,63 g, 44,1 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-ol (5,41 g, 52,9 mmol) (disponible de Sigma Aldrich) y trifetilfosfina (23,13 g, 88 mmol) en THF (200 ml) se añadió DIAD (17,15 ml, 88 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó bajo N₂ durante 20 h. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se disolvió en DCM y se sometió a cromatografía en columna de sílica (columna de 340 g) eluyendo con EtOAc al 0-25 % en ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron *in vacuo*. El residuo se disolvió en TBME y se lavó con solución de hidróxido de sodio 2N. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó *in vacuo* para dar (4,89 g) como un aceite incoloro. El aceite se disolvió en DCM y se sometió a cromatografía en columna de sílica (columna de 70 g) eluyendo con EtOAc al 0-25 % en ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (3,88 g, 34 %) como un aceite incoloro; 1H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ 7,16-7,05 (3H, m), 6,84 (1H, m), 4,50-4,42 (1H, m), 4,01-3,94 (2H, m), 3,62-3,54 (2H, m), 2,05-1,96 (2H, m), 1,83-1,73 (2H, m).

Intermedio 63. Ácido 3-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)borónico.



Una solución de 4-(3-bromofenoxi)tetrahidro-2H-pirano (intermedio 62) (3,88 g, 15,09 mmol) en THF (70 ml) bajo N₂ se enfrió hasta -70 °C. A esto se añadió gota a gota solución de BuLi 1,6 M en hexanos (11,79 ml, 18,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 30 minutos. A esto se le añadió borato de triisopropilo (5,26 ml, 22,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 2 N (20 ml). La mezcla de reacción se separó entre TBME (50 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (50 ml). La fase acuosa se extrajo con TBME (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO₄). El disolvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se disolvió en DCM y se aplicó a un cartucho de sílica de 100 g. Esto se eluyó con un gradiente de 0-100 % de TBME en ciclohexano durante 20 minutos, seguido de 0-40 % de MeOH en TBME durante 30 minutos. Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron *in vacuo*. El residuo se trató con heptano (30 ml) y el disolvente se eliminó *in vacuo* para dar *el compuesto del título* como un sólido blanco (2,60 g, 78 %). MS ES-ve *m/z* 221 (M-H)-.

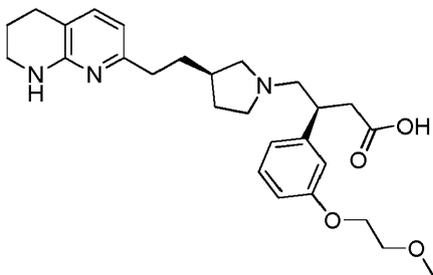
Intermedio 64. (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)butanoato de tert-butilo



Se disolvió (R,E)-4-(3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)but-2-enoato de tert-butilo (Intermedio 4) (176 mg, 0,474 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), y la solución se añadió a ácido 3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)borónico (intermedio 63) (316 mg, 1,421 mmol) seguido de dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (1) (11,68 mg, 0,024 mmol), (R)-BINAP (35,4 mg, 0,057 mmol) y 3,8M KOH (0,312 ml, 1,184 mmol). La mezcla se desgasificó (se hizo burbujear nitrógeno) y se agitó bajo una atmósfera inerte a 90 °C durante 3 h. LCMS mostró una conversión 1:1 a producto y esto no continuó después de 2 h adicionales. Se agregaron nuevamente a la mezcla de reacción ácido 3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)borónico (316 mg, 1,42 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (11,68 mg, 0,024 mmol), (R)-BINAP (35,4 mg, 0,057 mmol), KOH 3,8M (0,312 ml, 1,184 mmol). Se añadieron ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y TBME (11 ml) a la solución y las dos fases se separaron. La fase acuosa se basificó con bicarbonato de sodio sólido y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄) y se evaporó (125 mg). Esto luego se disolvió en 1:1 DMSO-MeOH y se purificó por MDAP. Las fracciones apropiadas se mezclaron para proporcionar *el compuesto del título* (96,2 mg, 37 %): LCMS (Sistema B) RT = 1,50 min, 97 %, ES+ve *m/z* 550 (M+H)⁺; HPLC quiral analítica RT = 9,69 min, 90,1 % y RT = 15,6 min, 9,9 % en una columna Chiralpak IC (250 mm x 4,6 mm), eluyendo con EtOH/heptano al 20 % que contenía isopropilamina al 0,1 %, caudal = 1,0 ml/min, a temperatura ambiente, detectando a 235 nm.

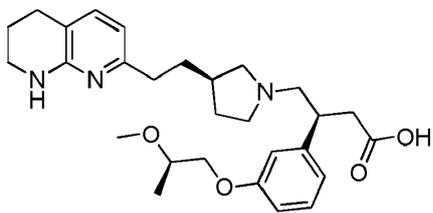
Preparación de Ejemplos

Ejemplo 1. Ácido (S)-3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-tert-butilo (Intermedio 5) (3,19 g, 6,09 mmol) se disolvió en DCM (30 ml) y se añadió TFA (4,69 ml, 60,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó *in vacuo* y luego el residuo se volvió a disolver en etanol y se purificó por SPE (SCX) eluyendo con EtOH (2CV) y luego con amoníaco/metanol 2M (2CV). Las fracciones básicas se combinaron y se evaporaron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (2,759 g, 97 %) como un sólido de color amarillo: LCMS (Sistema B) RT = 0,82 min, 97 %, ES+ve *m/z* 468 (M+H)⁺; RMN (CDCl₃, 600MHz) δ incluye 7,25-7,19 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 7 Hz), 6,80-6,76 (3H, m), 6,29 (1H, d, J = 7 Hz), 4,12 (2H, m), 3,76 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,44-3,39 (4H, m), 3,02-2,93 (2H, m), 2,80-2,67 (5H, m), 2,58-2,42 (3H, m), 2,20-2,10 (1H, m), 2,07-2,00 (1H, m), 1,95-1,84 (3H, m), 1,62-1,56 (1H, m), 1,48-1,40 (1H, m).

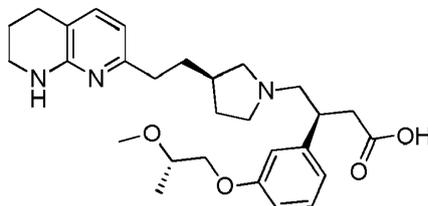
Ejemplo 2. Ácido (S)-3-(3-((R)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



Una solución agitada de 3-(3-((R)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-metilo (Intermedio 10) (800 mg, 1,61 mmol) en THF (3 ml) se trató con una solución de hidróxido de litio (193 mg, 8,07 mmol) en agua (5,0 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Kinetex C18 (150 mm x 30 mm, 5 mm, diámetro interno de 5 μ m de diámetro) eluyendo con un gradiente de solución de bicarbonato de amonio 10 mM acuoso-MeCN. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron *in vacuo* para dar una mezcla diastereoisomérica (92: 8) *del compuesto del título* (400 mg, 51 %). La mezcla se separó por SFC quiral preparativa en una columna Chiralpak AS-H (250 mm x 21 mm), CO₂, codisolvente al 50 % (isopropilamina al 0,5 % en isopropanol), 70 g/min, 100 bar, 30,2 °C, detectar a 318 nm para dar *el compuesto del título* (110 mg, 26 %) como un sólido de color amarillo pálido: MS ES+ve *m/z* 482 (M+H)⁺; 1H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz) 7,23-7,17 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 7 Hz), 6,81-6,74 (3H, m), 6,28 (1H, d, J = 7 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,5, 6 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 9,5, 4,5 Hz), 3,75-3,67 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,43-3,32 (4H, m), 3,01-2,90 (2H, m), 2,79-2,65 (5H, m), 2,53-2,39 (3H, m), 2,30-1,81 (6H, m), 1,62-1,51 (1H, m), 1,48-1,37 (1H, m), 1,27 (3H, d, J 6 Hz). SFC quiral analítico en una columna Chiralpak

AS-H (250 mm × 4,6 mm) RT = 2,55 min, 98,6 %, CO₂, 50 % de codisolvente (0,5 % de isopropilamina en isopropanol), 4 g/min, 100 bar, 30,1 °C, detectando a 319 nm.

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



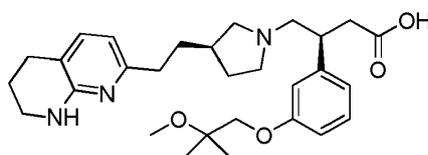
5

A una solución agitada de 3-(3-((S)-2-metoxipropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-metilo (Intermedio 14, isómero principal) (30 mg, 0,061 mmol) en THF (3 ml). mmol) se añadió una solución de LiOH (48,5 mg, 2,03 mmol) en agua (2,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se mezcló con un lote anterior (31 mg) y se purificó por HPLC preparativa en una columna Xbridge C18 (150 mm x 19 mm) eluyendo con un gradiente de solución de bicarbonato de amonio 10 mM- MeCN para dar *el compuesto del título* (26 mg, 83 %) como una goma de color amarillo pálido: MS ES+ve *m/z* 482 (M+H)⁺; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) incluye δ 7,18 (1H, t, J = 8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7 Hz), 6,82-6,74 (3H, m), 6,28-6,23 (2H, m), 3,94-3,85 (2H, m), 3,68-3,60 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,26-3,11 (4H, m), 2,91-2,66 (5H, m), 2,60 (2H, t, J 6 Hz), 2,44-2,30 (4H, m), 2,09-1,85 (2H, m), 1,78-1,55 (4H, m), 1,40-1,30 (1H, m), 1,17 (3H, d, J = 6 Hz). SFC quiral analítico en una columna Chiralpak AD-H (250 mm × 4,6 mm) RT = 3,30 min, 99,4 %, CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % dietilamina en metanol), 4 g/min, 100 Bar, 29,9 °C, detectando a 324 nm.

10

15

Ejemplo 4. Ácido (S)-3-(3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



20

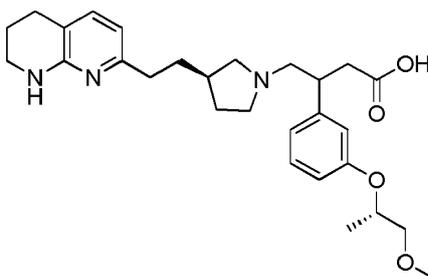
Una mezcla de 3-(3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo (Intermedio 18) (150 mg, 0,294 mmol) y monohidruo de hidróxido de litio (35,2 mg, 1,47 mmol) en THF (0,3 ml), MeOH (0,2 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los disolventes se eliminaron *in vacuo* y el residuo se diluyó con agua (3 ml) y se ajustó a pH ~2 con HCl 1N. El agua se eliminó *in vacuo* por debajo de 50 °C y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Xbridge (150 mm x 3,0 mm) eluyendo con 20 % en aumento hasta 50 % de MeCN-bicarbonato de amonio acuoso 5 mM durante 10 minutos. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron *in vacuo* para dar el producto (35 mg, 24 %) como un sólido de color marrón pálido: MS ES+ve *m/z* 496 (M+H)⁺; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) incluye δ 7,16 (1H, t, J = 8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,81-6,73 (3H, m), 6,26-6,21 (2H, m), 3,80 (2H, s), 3,25-3,20 (2H, m), 3,19-3,12 (1H, m), 3,16 (3H, s), 2,84-2,62 (3H, m), 2,59 (2H, t, J = 6 Hz), 2,39 (2H, t, J 8 Hz), 2,35-2,22 (2H, m), 2,05-1,96 (1H, m), 1,93-1,82 (1H, m), 1,78-1,70 (2H, m), 1,65-1,54 (2H, m), 1,37-1,28 (1H, m), 1,20 (6H, s). SFC quiral analítico en una columna de ASH Chiralpak (250 mm × 4,6 mm) RT = 1,83 min, 98 %, CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en metanol), 3 g/min, 100 bar, 29,8 °C, detectando a 324 nm.

25

30

Ejemplo 5. Ácido 3-(3-(((S)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico

35



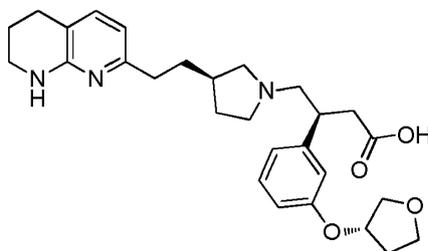
A una solución agitada de 3-(3-(((S)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8 -tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo (Intermedio 22) (112 mg, 0,226 mmol) en THF (9 ml) se añadió LiOH (5,41 mg,

0,226 mmol) disuelto en agua (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción de la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo (150 mg) se combinó con 50 mg obtenidos de otra reacción y se purificó por HPLC preparativa en una columna Kromasil (250 mm x 25 mm) eluyendo con un gradiente de MeCN - bicarbonato de amonio acuoso para dar 25 mg de una mezcla diastereoisomérica (1:1). La mezcla se separó mediante SFC quiral preparativa en columna Chiralcel OD-H (250 mm x 21 mm) CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 70 g/min, 100 Bar, 30,2 °C, detectando a 324 nm para dar los dos diastereoisómeros del compuesto del título:

Isómero 1 (17 mg, 15 %): MS ES+ve *m/z* 482 (M+H)⁺; RT SFC quiral analítico = 6,47 min, 98,8 % en columna (R, R) Whelk-01 (250 mm x 4,6 mm) CO₂, 50 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 29,8 °C, detectando a 323 nm; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) incluye δ 7,18 (1H, t, J = 8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7 Hz), 6,84-6,75 (3H, m), 6,26 (1H, d, J = 7 Hz), 4,63-4,55 (1H, m), 3,48 (1H, dd, J 10,5, 6 Hz), 3,42 (1H, dd, J 10,5, 4 Hz), 2,60 (2H, t, J = 6 Hz), 2,42 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,78-1,71 (2H, m), 1,66-1,58 (2H, m), 1,20 (3H, d, J = 6Hz)

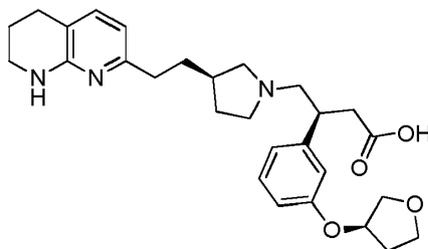
Isómero 2 (10,4 mg, 9 %): MS ES+ve *m/z* 482 (M+H)⁺; RT SFC quiral analítico = 7,48 min, 96 % en columna (R, R) Whelk-01 (250 mm x 4,6 mm) CO₂, 50 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 30,1 °C, detectando a 323 nm.

Ejemplo 6. Ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)butanoico



Se añadió gota a gota una solución de hidróxido de litio (48,5 mg, 2,03 mmol) a una solución de 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)butanoato de metilo (Intermedio 25) (200 mg, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Kinetex (150 mm x 30 mm) usando un gradiente de 70-100 % de bicarbonato de amonio acuoso 10 mM - MeCN para dar el producto (180 mg) como un mezcla diastereoisomérica (87:12) por SFC quiral analítico. Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC quiral preparativa en una columna Chiralpak AD-H (250 mm x 21 mm) CO₂, 50 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 70 g/min, 100 Bar, detectando a 320 nm. Las fracciones se concentraron *in vacuo* y el residuo se disolvió en MeOH (5 ml) y se aplicó a un cartucho SCX lavando con MeOH (2CV) y luego eluyendo con amoniaco 2 M en MeOH para dar *el compuesto del título* (36 mg, 20 %) como un sólido de color marrón pálido: LCMS (Sistema B) RT = 0,83 min, 93 %, ES+ve *m/z* 480 (M+H)⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,19 (1H, t, J 7,8 Hz), 7,02 (1H, d, J 7 Hz), 6,84-6,71 (3H, m), 6,30 (2H, m), 5,00 (1H, m), 3,93-3,71 (5H, m), 3,29-3,11 (4H, m), 2,89-2,66 (5H, m), 2,64-2,57 (2H, m), 2,45-2,16 (5H, m), 2,05-1,85 (3H, m), 1,80-1,70 (2H, m), 1,68-1,55 (2H, m), 1,41-1,30 (1H, m). SFC quiral analítico en una columna Chiralpak AD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 6,91 min, 97,5 %, CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en EtOH), 4 g/min, 100 bar, 30,2 °C, detectando a 320 nm.

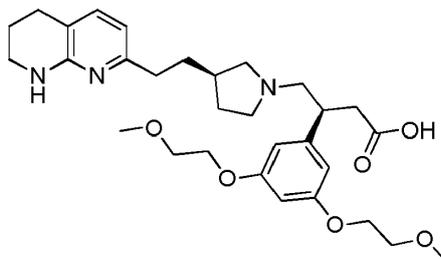
Ejemplo 7. Ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)butanoico



Una solución agitada de 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)butanoato de metilo (Intermedio 28) (250 mg, 0,506 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se trató con LiOH (60,6 mg, 2,53 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 24 h. Los disolventes se eliminaron *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa en una columna Sunfire (150 mm x 19 mm) usando un gradiente de MeCN al 10-40 % - bicarbonato de amonio acuoso 10 mM para dar el producto (150 mg) como una mezcla diastereoisomérica. Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC quiral preparativa en una columna Chiralpak AD-H (250 mm x 21 mm) CO₂, 50 % de codisolvente (0,5 % de isopropilamina en isopropanol), 75 g/min, 100 Bar,

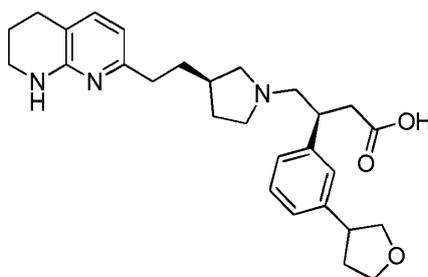
detectando a 319 nm. Las fracciones se concentraron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (130 mg, 83 %) como una espuma de color amarillo pálido: MS ES+ve *m/z* 480 (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃ + D₂O, 400MHz) δ 7,21 (1H, br t, J = 7,8 Hz), 7,12 (1H, br d, J 7,5 Hz), 6,80 (1H, br d, J = 7,8 Hz), 6,74- 6,68 (2H, m), 6,28 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,94-4,89 (1H, m), 4,74-4,65 (3H, m), 4,03-3,87 (4H, m), 3,47-3,38 (3H, M+ t), 3,02-2,93 (2H, m), 2,78-2,67 (5H, m), 2,52-2,40 (2H, m), 2,27-1,98 (4H, m), 1,94-1,81 (3H, m), 1,62-1,52 (1H, m), 1,48-1,38 (1H, m). SFC quiral analítico en una columna Chiralpak AS-H (250 mm × 4,6 mm) RT = 3,45 min, 98,9 %, CO₂, 50 % de codisolvente (0,5 % de isopropilamina en isopropanol), 4 g/min, 100 bar, 29,9 °C, detectando a 319 nm.

Ejemplo 8. Ácido (S)-3-(3,5-Bis(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



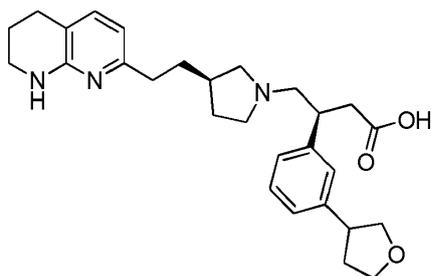
Una solución de 3-(3,5-bis(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo (Intermedio 31) (110 mg, 0,198 mmol) en THF (0,6 ml), MeOH (0,4 ml) y agua (0,2 ml) se trató con hidróxido de litio (14,22 mg, 0,594 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se neutralizó con solución de HCl 1N. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo (150 mg) se purificó por HPLC preparativa en una columna XTerra C18 (250 mm x 19 mm) eluyendo con un gradiente de 10-60 % de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 5 mM. Las fracciones se liofilizaron en un secador por congelación durante la noche para dar *el compuesto del título* (60 mg, 54 %) como una goma de color marrón: MS ES+ve *m/z* 542 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) incluye δ 7,01 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,40-6,36 (2H, m), 6,34 (1H, m), 6,26-6,22 (2H, m), 4,07 -4,00 (4H, m), 3,65-3,60 (4H, m), 3,30 (6H, s), 3,25-3,20 (2H, m), 3,14-3,06 (1H, m), 2,89-2,65 (3H, m), 2,59 (2H, t, J = 6 Hz), 2,42-2,27 (3H, m), 2,07-1,98 (1H, m), 1,95-1,85 (1H, m), 1,78-1,71 (2H, m), 1,65 -1,55 (2H, m). SFC quiral analítico en una columna Chiralpak AS-H (250 mm × 4,6 mm) RT = 3,13 min, 83 % y RT = 4,47 min, 15 %, CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 29,9 °C, detectando a 325 nm.

Ejemplo 9. Ácido (3S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(tetrahydrofuran-3-il)fenil)butanoico Isómero 1



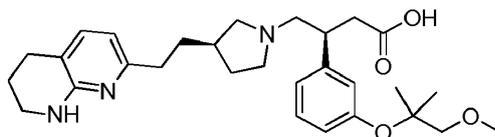
Se añadió solución de NaOH 2 M en MeOH (209 µl, 0,419 mmol) a 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(tetrahydrofuran-3-il)fenil)butanoato de (3S)-metilo (Intermedio 33, Isómero 1) (100 mg, 0,209 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 días y luego se eliminaron los disolventes. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP en una columna Xbridge (100 mm x 30 mm, diámetro interno de 5 µm de diámetro) usando un gradiente de MeCN en solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM. El disolvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radleys para dar *el compuesto del título* (63 mg, 65 %) como un sólido blanco: LCMS (Sistema B) RT = 0,84 min, 100 %, ES+ve *m/z* 464 (M+H)⁺; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆): δ 7,19-7,24 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,23-6,27 (m, 2H), 4,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,93 (td, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 3,78 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,33 (quin, J = 8,0 Hz, 1H), 3,21-3,25 (m, 2H), 3,14-3,20 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 12,0, 10,0 Hz, 1H), 2,74-2,81 (m, 2H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (td, J = 9,0, 5,5 Hz, 1H), 2,47-2,49 (m, 1H), 2,35-2,43 (m, 3H), 2,33 (dd, J = 9,3, 7,2 Hz, 1H), 2,28 (dtd, J = 12,0, 7,8, 4,5 Hz, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,74 (quin, J = 6,0 Hz, 2H), 1,54-1,67 (m, 2H), 1,30- 1,39 (m, 1 H).

Ejemplo 10. Ácido (3S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(tetrahydrofuran-3-il)fenil)butanoico Isómero 2



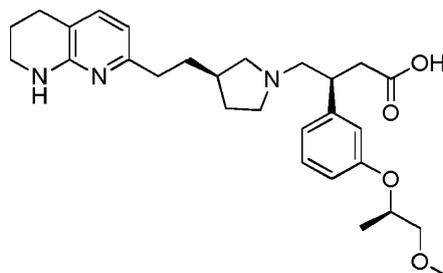
Se añadió solución de NaOH 2 M en MeOH (138 μ l, 0,276 mmol) a 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(tetrahydrofuran-3-il)fenil)butanoato de (3S)-metilo (Intermedio 33, Isómero 2) (66 mg, 0,138 mmol) en DCM (0,69 ml). La mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 días y luego se eliminaron los disolventes. El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por MDAP en una columna Xbridge (100 mm x 30 mm, diámetro interno de 5 μ m de diámetro) usando un gradiente de MeCN en solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM. El disolvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno en el aparato de purga Radleys para dar *el compuesto del título* (40 mg, 62 %) como un sólido blanco: LCMS (Sistema B) RT = 0,84 min, 100 %, ES+ve *m/z* 464 (M+H)⁺; 1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,20-6,30 (m, 2H), 3,99-4,04 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,75-3,82 (m, 1H), 3,52 (br t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,30-3,37 (m, 1H), 3,21-3,26 (m, 2H), 3,14-3,20 (m, 1H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,74-2,82 (m, 2H), 2,68-2,74 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 2H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,47-2,52 (m, 1H), 2,38-2,43 (m, 2H), 2,36-2,41 (m, 1H), 2,31-2,36 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 1H).

Ejemplo 11: ácido (S)-3-(3-((1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



Una solución agitada de 3-(3-((1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-metilo (Intermedio 38) (250 mg, 0,491 mmol) en THF (4 ml) se trató con una solución de LiOH (58,7 mg, 2,45 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. Los disolventes se eliminaron *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC en una columna Kinetex (150 mm x 30 mm) eluyendo con un gradiente de solución de MeCN-bicarbonato de amonio 10 mM acuoso al 20-60 %, caudal de 30 ml/min. Las fracciones se concentraron *in vacuo* y el residuo (80 mg), que era una mezcla diastereoisomérica (86:11), se separó por SFC quiral en una columna Chiralpak AD-H (250 mm x 30 mm) eluyendo con EtOH al 50 % hexano, caudal = 42 ml/min, detectando a 248 nm. Las fracciones se evaporaron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (16 mg, 6 %) como un aceite de color amarillo: LCMS (Sistema B) RT = 0,93 min, 96 %, ES+ve *m/z* 496 (M+H)⁺; 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) incluye δ 7,21 (1H, t, J 8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,90-6,84 (2H, m), 6,30 (1H, d, J = 7 Hz), 3,45 (3H, s), 3,44-3,38 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,79-2,68 (4H, m), 2,56-2,42 (4H, m), 2,37-2,24 (1H, m), 2,21-2,11 (1H, m), 2,10-2,00 (1H, m), 1,96-1,85 (4H, m), 1,65-1,55 (1H, m), 1,50-1,40 (1H, m), 1,31 (6H, s). SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 3,76 min, 97,5 %, CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 326 nm.

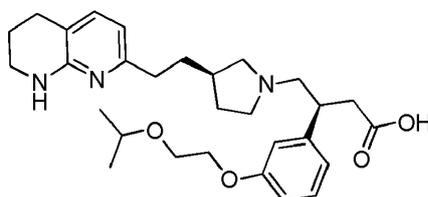
Ejemplo 12: ácido (S)-3-(3-(((R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



Una solución de 3-(3-(((R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-yl)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-metilo (Intermedio 42) (400 mg, 0,81 mmol) en THF (15 ml) se trató con LiOH (38,7 mg, 1,61 mmol) disuelto en agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo (500 mg). La mezcla se purificó por HPLC en una columna

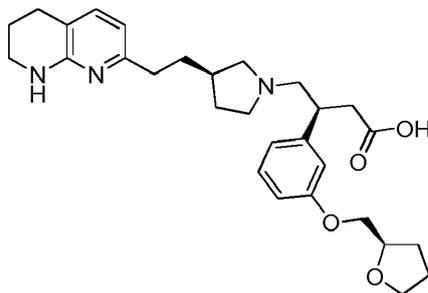
Kromasil C18 (250 mm x 25 mm) eluyendo con un gradiente de 10-60 % de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM, caudal = 16 ml/min, a temperatura ambiente. Las fracciones se concentraron para dar 200 mg del producto como una mezcla diastereoisomérica en la relación de 81:18. La mezcla se separó mediante SFC quiral preparativa en una columna (R, R)-Whelk (250 mm x 30 mm) CO₂, codisolvente al 50 % (isopropilamina al 0,5 % en MeOH), 120 g/min, 100 bar, detectando a 325 nm. Las fracciones se concentraron para dar 50 mg del diastereoisómero principal MS ES+ve *m/z* 482 (M+H)⁺. El compuesto se purificó luego por HPLC en una columna XBridge C18 (150 mm x 19 mm) eluyendo con un gradiente de 10-60 % de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM, caudal = 16 ml/min, a temperatura ambiente. Las fracciones se evaporaron bajo presión reducida para dar *el compuesto del título* (36,4 mg, 9 %) como una goma de color amarillo: MS ES+ve *m/z* 482 (M+H)⁺; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) incluye δ 7,16 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,81-6,73 (3H, m), 6,27-6,23 (2H, m), 4,62-4,54 (1H, m), 3,48 (1H, dd, J = 10,5, 6 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 10,5, 4 Hz), 2,88-2,66 (5H, m), 2,60 (2H, t, J = 6 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,78-1,70 (2H, m), 1,68-1,54 (2H, m), 1,19 (3H, d, J 6Hz) SFC quiral analítico en columna de Whelk (R, R) (250 mm x 4,6 mm) RT = 5,16 min, 98,6 %, CO₂, 50 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 29,8 °C, detectando a 324 nm.

15 **Ejemplo 13: ácido (S)-3-(3-(2-Isopropoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico**



Una solución agitada de 3-(3-(2-isopropoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-ilo)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo (Intermedio 45) (44 mg, 0,086 mmol) en MeOH (3 ml), THF (2 ml) y agua (1 ml) se trató con LiOH (6,20 mg, 0,259 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se neutralizó con solución de HCl 1 N y los disolventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo (100 mg) se purificó por HPLC preparativa en una columna XTerra C18 (250 mm x 19 mm) eluyendo con un gradiente de 20-60 % de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 5 mM, caudal = 20 ml/min, a temperatura ambiente. Las fracciones se liofilizaron en un liofilizador durante la noche para proporcionar *el compuesto del título* (21,5 mg, 49 %): MS ES+ve *m/z* 496 (M+H)⁺; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) incluye δ 7,17 (1H, t, J = 8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7 Hz), 6,80 (1H, s), 6,79-6,73 (2H, m), 6,26-6,22 (2H, m), 4,03 (2H, m), 3,67 (2H, m), 3,25-3,20 (1H, m), 2,89-2,66 (4H, m), 2,60 (2H, t, J 6 Hz), 1,77-1,70 (2H, m), 1,66-1,55 (2H, m), 1,39-1,30 (1H, m), 1,11 (6H, d, J 6 Hz). SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 4,87 min, 87,3 %, CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 5 g/min, 100 bar, 29,8 °C, detectando a 324 nm.

30 **Ejemplo 14: ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoico**



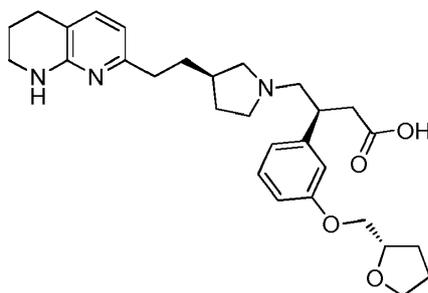
Una solución agitada de 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoato de metilo (Intermedio 48) (220 mg, 0,433 mmol) en THF (5 ml) se añadió hidróxido de litio (51,9 mg, 2,17 mmol) en agua (1,25 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción de la mezcla fue concentrada bajo presión. El residuo se purificó por HPLC en una columna Xbridge C18 (150 mm x 19 mm) eluyendo con un gradiente de 10-60 % de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM, caudal = 18 ml/min, a temperatura ambiente. Las fracciones se evaporaron *in vacuo* para dar una mezcla diastereomérica del producto (31:68). Los diastereoisómeros (108 mg) se separaron mediante SFC quiral preparativa en una columna Chiralcel OJ-H (250 mm x 30 mm) eluyendo con CO₂, codisolvente al 20 % (amoníaco 30 mM en MeOH), 60 g/min, 100 Bar, 30 °C, detectando a 323 nm para dar:

el isómero principal ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoico: (53 mg, 26 %): MS ES+ve *m/z* 494 (M+H)⁺; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)

incluye δ 7,10 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,75-6,70 (2H, m), 6,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,26-6,20 (2H, m), 4,17-4,10 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,80-3,74 (1H, m), 3,70-3,65 (1H, m), 3,25-3,12 (3H, m), 2,72 (1H, m), 2,65-2,53 (4H, m), 2,48-2,30 (5H, m), 2,10-1,52 (10H, m), 1,30-1,20 (1H, m). SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OJ-H (250 mm \times 4,6 mm) RT = 4,05 min, 95,5 %, CO₂, 25 % de codisolvente (amoníaco 30 mM en MeOH), 3 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 323 nm, y

el isómero minoritario: ácido (R)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(((R)-tetrahydrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoico (22 mg, 11 %): MS ES+ve *m/z* 494 (M+H)⁺; 1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) incluye δ 7,16 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,80-6,72 (3H, m), 6,26-6,20 (2H, m), 4,16-4,10 (1H, m), 3,94-3,85 (2H, m), 3,81-3,75 (1H, m), 3,70-3,64 (1H, m), 2,87-2,50 (8H, m), 2,42 -2,29 (3H, m), 2,19-2,14 (1H, m), 2,04-1,56 (10H, m), 1,36-1,28 (1H, m). SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OJ-H (250 mm \times 4,6 mm) RT = 2,98 min, 97,7 %, CO₂, 25 % de codisolvente (amoníaco 30 mM en MeOH), 3 g/min, 100 bar, 29,8 °C, detectando a 323 nm.

Ejemplo 15: ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(((S)-tetrahydrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoico

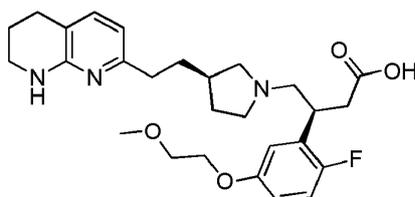


Una solución agitada de 4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(((S)-tetrahydrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoato de (S)-metilo (Intermedio 51) (250 mg, 0,492 mmol) en THF (7 ml) y MeOH (2 ml) se trató con un solución de hidróxido de litio monohidrato (59 mg, 2,46 mmol) en agua (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 h. Los disolventes se eliminaron *in vacuo*, el residuo se sometió a partición entre agua (4 ml) y éter dietílico (5 ml), la capa acuosa se lavó con éter (2 \times 5 ml), se separó y se concentró *in vacuo*. El residuo (250 mg) se purificó por HPLC preparativa en fase reversa en una columna Xbridge C18 (150 mm \times 19 mm) eluyendo con un gradiente de 10-65 % de MeCN en bicarbonato de amonio acuoso 10 mM, caudal = 18 ml/min, a temperatura ambiente. Las fracciones se evaporaron *in vacuo* para dar el producto (100 mg) como una mezcla diastereomérica (90,6:9). Los diastereoisómeros se separaron mediante SFC quiral preparativa en una columna Chiralcel OJ-H (250 mm \times 30 mm) eluyendo con CO₂, codisolvente al 20 % (amoníaco 30 mM en MeOH), 60 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 323 nm para dar:

el isómero principal ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(((S)-tetrahydrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoico (63 mg, 26 %) como un sólido blanquecino: MS ES+ve *m/z* 494 (M+H)⁺. SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OJ-H (250 mm \times 4,6 mm) RT = 4,90 min, 99,0 %, CO₂, 25 % de codisolvente (amoníaco 30 mM en MeOH), 60 g/min, 100 bar, 29,8 °C, detectando a 323 nm y

el isómero minoritario: ácido (R)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(((S)-tetrahydrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoico (6 mg, 2 %) MS ES+ve *m/z* 494 (M+H)⁺.

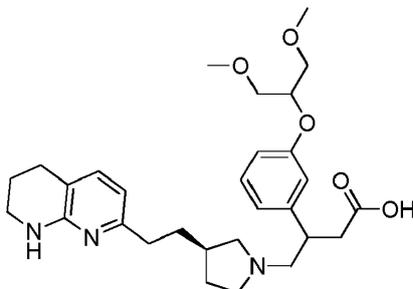
Ejemplo 16: ácido (S)-3-(2-Fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



Una mezcla de 3-((S)-2-fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de metilo (preparado por procedimientos similares a los descritos anteriormente para el Intermedio 10) (70,6 mg, 0,141 mmol) y una solución acuosa de NaOH (2M, 0,353 ml, 0,707 mmol) en MeOH (5 ml) se selló y se calentó en un horno de microondas Biotage Initiator durante 2 h a 80 °C. El disolvente se eliminó *in vacuo*, y el residuo se purificó por cromatografía en columna en fase reversa eluyendo con 25-50 % de MeCN (que contenía 0,1 % de amoníaco) en bicarbonato de amonio 10 mM, 8 CV). Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (14 mg, 20 %): LCMS (Sistema C) RT = 0,53 min, 100 %, ES+ve *m/z* 486 (M+H)⁺; 1NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) incluye δ 7,03-6,97 (2H, m), 6,86-6,83 (1H, m), 6,76-6,72 (1H, m), 6,26 (1H,

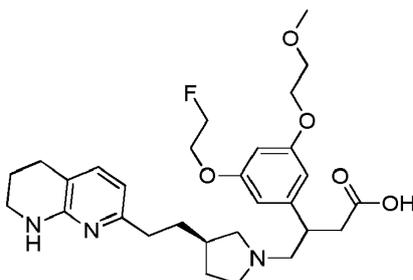
br s), 6,24 (1H, d, J 7,5 Hz), 4,04 (2H, m), 3,63 (2H, m), 3,49-3,43 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,23 (2H, m), 2,73 (1H, t, J = 8 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 12, 8 Hz), 2,44-2,32 (3H, m), 2,13 (1H, t, J = 8 Hz), 2,01-1,94 (1H, m), 1,89-1,81 (1H, m), 1,77-1,72 (2H, m), 1,63-1,53 (2H, m), 1,33-1,26 (1H, m).

5 **Ejemplo 17: ácido 3-(3-((1,3-Dimetoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico**



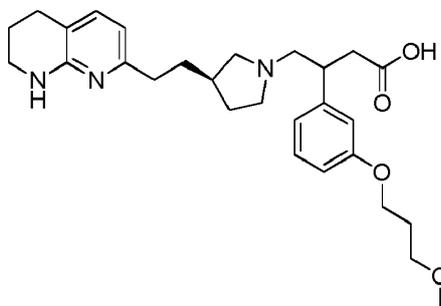
10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 a partir del éster metílico correspondiente (Intermedio 52). Obtenido (55 mg, 56 %): LCMS (Sistema B) RT = 0,87 min, 100 %, ES+ve m/z 512 (M+H)⁺; SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm × 4,6 mm) RT = 4,06 min, 58,3 % y RT = 4,98 min, 38,6 %, CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 5 g/min, 100 Bar, 29,8 °C, detectando a 324 nm.

Ejemplo 18: ácido 3-(3-(2-Fluoroetoxi)-5-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



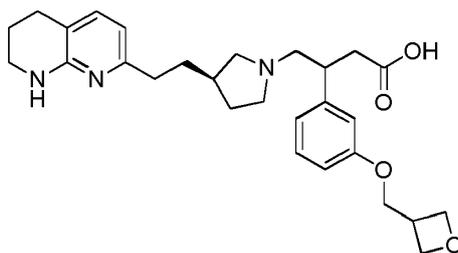
15 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 a partir del éster metílico correspondiente (Intermedio 53). Obtenido (30 mg, 25 %): MS ES+ve m/z 530 (M+H)⁺. SFC quiral analítico en una columna Chiralpak AD-H (250 mm × 4,6 mm) RT = 2,89 min, 63,9 % y RT = 3,88 min, 35,4 %, CO₂, 40 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 324 nm.

20 **Ejemplo 19: ácido 3-(3-(3-Metoxipropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico**



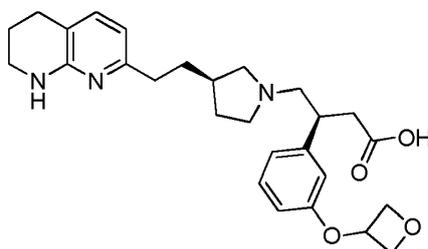
25 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 a partir del éster metílico correspondiente (Intermedio 54). Obtenido (20 mg, 11 %): MS ES+ve m/z 482 (M+H)⁺. SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm × 4,6 mm) RT = 2,30 min, 16,1 % y RT = 2,89 min, 81,7 %, CO₂, 25 % de codisolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 3 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 321 nm.

Ejemplo 20: ácido 3-(3-(Oxetan-3-ilmetoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



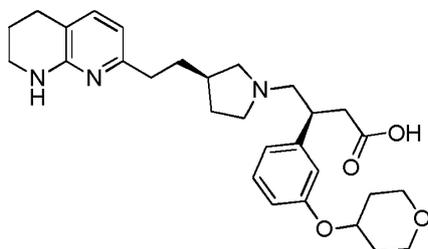
5 *El compuesto del título* se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 2 a partir del éster metílico correspondiente (Intermedio 55). Obtenido (41 mg, 42 %): MS ES+ve m/z 480 (M+H)⁺. SFC quiral analítico en una columna Chiralcel OD-H (250 mm x 4,6 mm) RT = 3,53 min, 69,0 % y RT = 4,56 min, 29,3 %, CO₂, 50 % de cosolvente (0,5 % de dietilamina en MeOH), 4 g/min, 100 bar, 30 °C, detectando a 323 nm.

Ejemplo 21: ácido (S)-3-(3-(Oxetan-3-iloxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico



10 A 3-(3-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoato de (S)-metilo (intermedio 61) (400 mg, 0,834 mmol) en THF (4 ml), MeOH (1,714 ml) y agua (0,571 ml) se añadió monohidrato de LiOH (175 mg, 4,17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se evaporó *in vacuo* para proporcionar el material crudo que se purificó por cromatografía en columna en fase reversa usando una columna de 40 g eluyendo con MeCN al 40-50 % y agua. Las fracciones apropiadas se combinaron para dar un sólido blanquecino que se sometió a purificación por HPLC quiral preparativa en una columna Chiralcel AD-H
15 (250 mm x 21 mm), eluyendo con 50 % (amoníaco metanólico 15 mM en EtOH), caudal = 50,0 g/min, detectando a 215 nm, la fracción relevante se recolectó y se concentró *in vacuo* para proporcionar *el compuesto del título* (150 mg, 38 %) como un sólido blanco; MS ES+ve m/z 466 (M+H)⁺; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) incluye δ 7,19 (t, J 8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6,27 - 6,22 (m, 2H), 5,25 (quint, J = 6 Hz, 1H), 4,91 t, J 7 Hz, 2H), 4,54 - 4,49 (m, 2H), 3,26-3,11 (m, 3H), 2,86-2,64 (m, 4H), 2,60 (t, J 6 Hz, 2H), 2,57-2,45 (m, oscurecido por DMSO), 2,43 - 2,26 (m, 4H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 1H); HPLC quiral analítica RT = 7,46 min, 99 %, CO₂, 50 % de codisolvente en una columna (R,R) Whelk-01 (250 mm x 4,6 mm), eluyendo con amoníaco metanólico 30 mM en MeOH, 4,0 g/min, 100 Bar, a 23
20 °C, detectando a 303 nm.

25 **Ejemplo 22: ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)butanoico**



30 (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)butanoato de tert-butilo (Intermedio 64) (190,9 mg, 0,347 mmol) se añadió 2-metilTHF (2 ml) y HCl concentrado (0,145 ml, 1,736 mmol) y la mezcla se agitó rápidamente a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, y las fases acuosas se combinaron. Se añadió NaOH 2N a las fases acuosas combinadas a pH 7,5 y esta solución se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó luego con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó *in vacuo*. El residuo se sometió a purificación por HPLC preparativa en una columna Xselect CSH C18 (150 mm x 30 mm), eluyendo con 15 a 99 % de MeCN en solución de bicarbonato de amonio 10 mM durante 15 minutos, caudal = 18 ml/min. Las fracciones requeridas se combinaron y se evaporaron *in vacuo* para dar *el compuesto del título* (66 mg, 39 %) como una espuma blanquecina; LCMS (Sistema B) RT = 0,85 min, 100 %, ES+ve m/z 494 (M+H)⁺; 1H RMN (CDCl₃) δ 7,24-7,16 (2H, m), 6,80-6,74 (3H, m), 6,30 (1H, d, J = 7Hz), 4,51-4,44 (1H,
35

m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,62-3,54 (2H, m), 3,50-3,34 (3H, m), 3,15-3,05 (1H, m), 3,02-2,93 (1H, m), 2,79-2,67 (6H, m), 2,56- 2,46 (1H, m), 2,28-2,16 (1H, m), 2,16-2,06 (1H, m), 2,06-1,97 (2H, m), 1,96-1,73 (6H, m), 1,71-1,60 (1H, m), 1,58-1,47 (1H, m).

Ensayos biológicos

5 Ensayos de adhesión celular

Los reactivos y procedimientos utilizados son los descritos [Ludbrook et al, Biochem. J. 2003, 369, 311 y Macdonald et al. ACS Med. Chem Letón. 2014, 5, 1207-1212 para el ensayo $\alpha_v\beta_8$], con los siguientes puntos de aclaración. Se utilizaron las siguientes líneas celulares, con ligandos entre paréntesis K562- $\alpha_v\beta_3$ (LAP-b₁), K562- $\alpha_v\beta_5$ (Vitronectin), K562- $\alpha_v\beta_6$ (LAP-b₁), K562- $\alpha_v\beta_8$ (LAP-b₁), A549- $\alpha_v\beta_1$ (LAP-b₁). El catión divalente utilizado para facilitar la adhesión es MgCl₂ 2 mM. La adhesión es cuantificada mediante el marcado celular con el colorante fluorescente BCECF-AM (Life Technologies), donde las suspensiones celulares a 3×10^6 células/ml se incuban con 0,33 μ L/ml de BCECF-AM 30 mM a 37 °C durante 10 minutos, luego 50 μ L/pocillo se dispensan en la placa de ensayo de 96 pocillos. En la conclusión del ensayo, las células adheridas son sometidas a lisis usando 50 μ L/pocillo de Triton X-100 al 0,5 % en H₂O para liberar fluorescencia. La intensidad de fluorescencia se detecta utilizando un lector de placas Envision® (Perkin Elmer). Para los antagonistas activos en el ensayo, los datos se ajustan a una ecuación logística de 4 parámetros para las determinaciones de IC₅₀.

20 Todos los compuestos ejemplificados se ensayaron generalmente de acuerdo con los ensayos anteriores y se encontró que eran antagonistas de integrina $\alpha_v\beta_6$. Los expertos en la técnica reconocerán que los ensayos de unión *in vitro* y los ensayos basados en células para la actividad funcional están sujetos a variabilidad experimental. Por consiguiente, debe entenderse que los valores dados a continuación son solo ejemplares y que repetir la ejecución de los ensayos puede dar como resultado valores de pIC₅₀ algo diferentes.

Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 1 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,5; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 6,8; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 6,6; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 8,0; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 7,9.

25 Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 2 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,6; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 7,0; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 7,2; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,8; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 7,9.

Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 3 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,6; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 6,9; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 6,9; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,8; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 7,8.

Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 4 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,5; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 6,8; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 6,7; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,7; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 7,8.

30 Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 5 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,1; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 6,6; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 5,5; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = ND (no determinado); $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = ND.

Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 6 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,8; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 7,3; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 6,8; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,7; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 8,2.

35 Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 7 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,6; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 6,9; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 6,6; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,6; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 8,0.

Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 8 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,5; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 6,7; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 6,9; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,5; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 7,7.

Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 9 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,7; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 7,2; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 6,7; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,4; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 8,1.

40 Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 10 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,7; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 7,2; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 6,6; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,3; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 8,0.

Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 11 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,4; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 7,3; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 6,5; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,2; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 7,8.

45 Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 12 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,6; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 7,1; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 6,6; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,2; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 7,8.

Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 13 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,0; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = ND; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 7,0; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,5; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 7,7.

Las afinidades medias (pIC₅₀) del Ejemplo 14 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ pIC₅₀ = 8,3; $\alpha_v\beta_1$ pIC₅₀ = 6,4; $\alpha_v\beta_3$ pIC₅₀ = 7,1; $\alpha_v\beta_5$ pIC₅₀ = 7,4; $\alpha_v\beta_8$ pIC₅₀ = 7,7.

Las afinidades medias (pIC_{50}) del Ejemplo 15 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ $pIC_{50} = 8,3$; $\alpha_v\beta_1$ $pIC_{50} = 6,3$; $\alpha_v\beta_3$ $pIC_{50} = 7,0$; $\alpha_v\beta_5$ $pIC_{50} = 7,4$; $\alpha_v\beta_8$ $pIC_{50} = 7,4$.

Las afinidades medias (pIC_{50}) del Ejemplo 16 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ $pIC_{50} = 8,1$; $\alpha_v\beta_1$ $pIC_{50} = ND$; $\alpha_v\beta_3$ $pIC_{50} = 6,5$; $\alpha_v\beta_5$ $pIC_{50} = 7,9$; $\alpha_v\beta_8$ $pIC_{50} = 7,0$.

- 5 Las afinidades medias (pIC_{50}) del Ejemplo 17 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ $pIC_{50} = 7,9$; $\alpha_v\beta_1$ $pIC_{50} = ND$; $\alpha_v\beta_3$ $pIC_{50} = 6,4$; $\alpha_v\beta_5$ $pIC_{50} = ND$; $\alpha_v\beta_8$ $pIC_{50} = 7,7$.

Las afinidades medias (pIC_{50}) del Ejemplo 18 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ $pIC_{50} = 8,3$; $\alpha_v\beta_1$ $pIC_{50} = 6,7$; $\alpha_v\beta_3$ $pIC_{50} = 6,4$; $\alpha_v\beta_5$ $pIC_{50} = ND$; $\alpha_v\beta_8$ $pIC_{50} = 7,6$.

- 10 Las afinidades medias (pIC_{50}) del Ejemplo 19 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ $pIC_{50} = 8,0$; $\alpha_v\beta_1$ $pIC_{50} = ND$; $\alpha_v\beta_3$ $pIC_{50} = 6,8$; $\alpha_v\beta_5$ $pIC_{50} = 7,2$; $\alpha_v\beta_8$ $pIC_{50} = 7,9$.

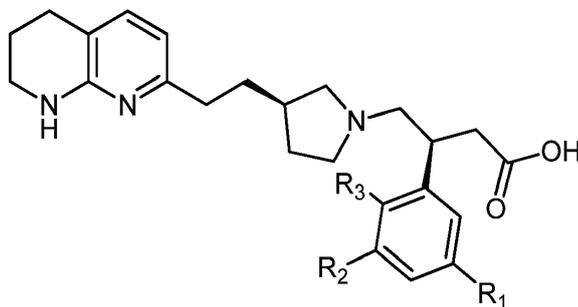
Las afinidades medias (pIC_{50}) del Ejemplo 20 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ $pIC_{50} = 8,1$; $\alpha_v\beta_1$ $pIC_{50} = ND$; $\alpha_v\beta_3$ $pIC_{50} = 6,4$; $\alpha_v\beta_5$ $pIC_{50} = ND$; $\alpha_v\beta_8$ $pIC_{50} = 7,7$.

Las afinidades medias (pIC_{50}) del Ejemplo 21 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ $pIC_{50} = 8,9$; $\alpha_v\beta_1$ $pIC_{50} = 6,9$; $\alpha_v\beta_3$ $pIC_{50} = 6,8$; $\alpha_v\beta_5$ $pIC_{50} = 8,3$; $\alpha_v\beta_8$ $pIC_{50} = ND$.

- 15 Las afinidades medias (pIC_{50}) del Ejemplo 22 en los Ensayos de Adhesión Celular fueron, para $\alpha_v\beta_6$ $pIC_{50} = 8,7$; $\alpha_v\beta_1$ $pIC_{50} = 7,0$; $\alpha_v\beta_3$ $pIC_{50} = 6,8$; $\alpha_v\beta_5$ $pIC_{50} = ND$; $\alpha_v\beta_8$ $pIC_{50} = ND$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



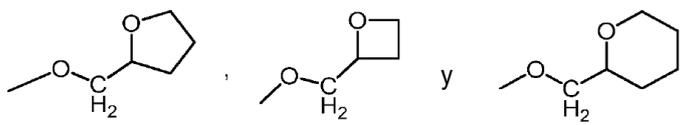
(I)

en la que

5 bien R_1 y R_2 representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo $-O-CR_5R_6-CR_7R_8-O$ (alquilo C_{1-3}) en el que R_5 , R_6 , R_7 y R_8 representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo; o bien uno de R_5 o R_6 representa $-CH_2OMe$; con la condición de que R_1 y R_2 no puedan representar ambos hidrógeno;

o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa

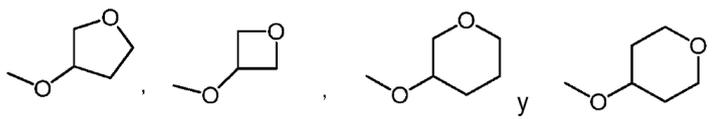
(i) un grupo seleccionado de



10

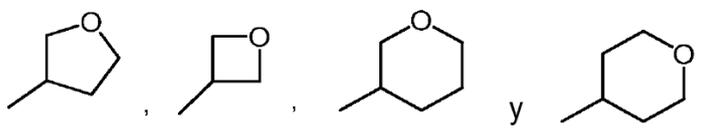
o

(ii) un grupo seleccionado de

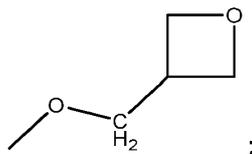


o

15 (iii) un grupo seleccionado de



o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa



o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa un grupo $-O(CH_2)_3OMe$;

20 o uno de R_1 y R_2 representa un grupo $-O(CH_2)_2OMe$ y el otro representa $-O(CH_2)_2F$;

y R_3 representa hidrógeno o flúor; con la condición de que donde R_1 y R_2 representen ambos algo diferente al hidrógeno, entonces R_3 representa hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

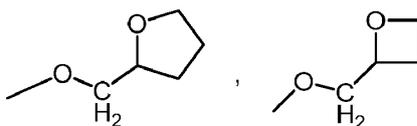
2. Un compuesto de Fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en el que

5 bien R_1 y R_2 representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo $-O-CR_5R_6-CR_7R_8-O$ (alquilo C_{1-3}) en el que R_5 , R_6 , R_7 y R_8 representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo; o bien uno de R_5 o R_6 representa $-CH_2OMe$; con la condición de que R_1 y R_2 no puedan representar ambos hidrógeno;

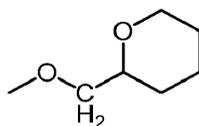
o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa

(i) un grupo seleccionado de

10



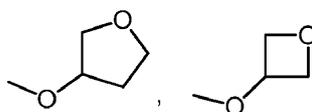
y



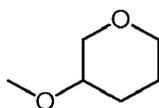
; o

(ii) un grupo seleccionado de

15



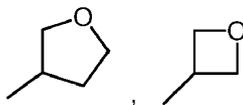
y



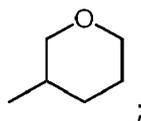
; o

(iii) un grupo seleccionado de

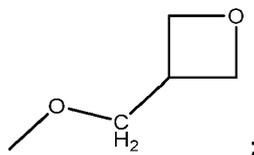
20



y



o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa



25 o R_2 representa hidrógeno y R_1 representa un grupo $-O(CH_2)_3OMe$;

o uno de R₁ y R₂ representa un grupo -O(CH₂)₂OMe y el otro representa -O(CH₂)₂F; y R₃ representa hidrógeno o flúor; con la condición de que donde R₁ y R₂ representen ambos algo diferente al hidrógeno, entonces R₃ representa hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 3. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que uno de R₁ y R₂ representa hidrógeno y el otro representa un grupo -O-CR₅R₆-CR₇R₈-O(alquilo C₁₋₃) en el que R₅, R₆, R₇ y R₈ representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 4. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que uno de R₁ y R₂ representa hidrógeno y el otro representa bien un grupo seleccionado de 2-metoxietoxi, 2-metoxipropoxi, 2-metoxi-2-metilpropoxi, (1-metoxipropan-2-il)oxi, o (1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi o bien representa un grupo 2-isopropoxietoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, en el que uno de R₁ y R₂ representa hidrógeno y el otro representa un grupo seleccionado de 2-metoxipropoxi o (1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi.

15 6. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R₁ y R₂ representan un grupo -O-CR₅R₆-CR₇R₈-O(alquilo C₁₋₃) en el que R₅, R₆, R₇ and R₈ representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que tanto R₁ como R₂ representan 2-metoxietoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 8. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R₂ representa hidrógeno y R₁ representa (tetrahidrofuran-2-il)metoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R₂ representa hidrógeno y R₁ representa (tetrahidrofuran-3-il)oxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R₂ representa hidrógeno y R₁ representa tetrahidrofuran-3-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 11. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R₂ representa hidrógeno y R₁ representa (oxetan-3-il)oxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₂ representa hidrógeno y R₁ representa (tetrahidropiran-4-il)-oxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 13. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 u 8 a 12, en el que R₃ representa flúor y R₂ representa hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

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

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

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

35 ácido (S)-3-(3-(2-metoxi-2-metilpropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

ácido 3-(3-(((S)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

40 ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)butanoico;

ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)butanoico;

ácido (S)-3-(3,5-Bis(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;

45 ácido (3S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)butanoico (Isómero 1);

ácido (3S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)butanoico (Isómero 2);

- ácido (S)-3-(3-((1-metoxi-2-metilpropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;
- ácido (S)-3-(3-(((R)-1-metoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;
- 5 ácido (S)-3-(3-(2-Isopropoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;
- ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoico;
- ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(((S)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)butanoico;
- 10 ácido (S)-3-(2-Fluoro-5-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;
- ácido 3-(3-((1,3-Dimetoxipropan-2-il)oxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;
- 15 ácido 3-(3-(2-Fluoroetoxi)-5-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;
- ácido 3-(3-(3-Metoxipropoxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico; o
- ácido 3-(3-(Oxetan-3-ilmetoxi)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, preferiblemente en el que el compuesto es (S)-3-(3-(Oxetan-3-iloxi)fenil)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)butanoico;
- 20 ácido (S)-4-((R)-3-(2-(5,6,7,8-Tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)etil)pirrolidin-1-il)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)butanoico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25
16. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, para su uso en terapia.
17. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección para la cual está indicado un antagonista de integrina $\alpha_v\beta_6$, particularmente en la que la enfermedad o afección es una enfermedad fibrótica, preferiblemente en la que la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática.
- 30