



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 363 831**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **08735845 .3**

(96) Fecha de presentación : **04.04.2008**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2144909**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.2010**

(54) Título: **[2,6] Naftiridinas útiles como inhibidores de quinasas proteínicas.**

(30) Prioridad: **06.04.2007 US 910519 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.08.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.08.2011

(73) Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es: **Dobler, Markus Rolf;**
Jewell, Jr., Charles Francis;
Meredith, Erik;
Monovich, Lauren G.;
Siska, Sarah;
Von Matt, Anette;
Van Eis, Maurice;
Yoon, Taeyoung;
Gaul, Christoph y
Capparelli, Michael Paul

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

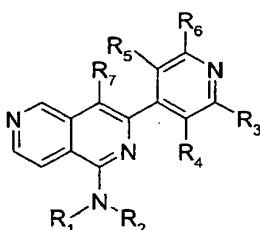
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

[2,6] Naftiridinas útiles como inhibidores de quinasas proteínicas

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos que pueden ser inhibidores de un subconjunto selectivo de quinasas que pertenecen a la familia de AGC o calmodulín quinasas, tales como por ejemplo, MARK-1/2/3, PKD-1/2/3, PKN-1/2, CDK-9, CaMKII, ROCK-I/II, inhibidores de la fosforilación de histona desacetilasa (HDAC) o inhibidores de otras quinasas. La selectividad de la cual depende la variación estructural de las mismas, y para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediados por estas AGC seleccionadas o quinasas de la familia de la calmodulina.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

R₁ y R₂ son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos R₈, donde R₈ es hidrógeno, halógeno, alquilo, R₉-O-, (R₁₀)(R₁₁)N-, (R₁₂)(R₁₃)N-C(O)-, arilo, o heterociclilo o heteroarilo, estando dichos heterociclilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente por uno o dos grupos alquilo;

R₁ y R₂ tomados en conjunto con un átomo de nitrógeno al cual están enlazados, para formar opcionalmente un anillo de 4 a 7 miembros;

R₃ es (R₁₄)(R₁₅)N-, o halógeno;

R₄, R₅, R₆ y R₇ son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, alquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, aril-alquilo, arilo, o alcoxi;

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son independientemente uno de otro hidrógeno, alquil-O-C(O)-, alquil-NH-C(O)-, alquil-C(O)-NH-C(O)-, cicloalquilo, cicloalquil-alquil-, R₁₆-SO₂-, R₁₇-C(O)-, heterociclilo o alquilo, dicho heterociclilo está adicionalmente sustituido de manera opcional por uno o dos grupos cicloalquil-alquilo, y dicho alquilo está adicionalmente sustituido de manera opcional por uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, alcoxi, alquilamina, dialquilamina o heteroarilo;

R₁₀ y R₁₁ tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

R₁₂ y R₁₃ tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

R₁₄ y R₁₅ son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, aril-alquil-, heterociclilo o heteroarilo, dicho alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de alquilo, alcoxi, hidroxilo, halógeno, haloalquilo, ciano, o R₁₈-NH-C(O)-;

R₁₆ es arilo o heteroarilo;

R₁₇ es heterociclilo, o alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de H₂N-, aril-alquil-, o alquil-C(O)-NH-;

R₁₈ es heterociclil-alquil-; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

La presente invención provee el compuesto de la fórmula (I), donde R₁ y R₂ son independientemente uno de otro hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, heterociclilo (4 a 7 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos R₈, donde R₈ es hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, R₉-O-, (R₁₀)(R₁₁)N-, (R₁₂)(R₁₃)N-C(O)-, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo (de 5 a 7 miembros), o (4-7 membered)-heterociclilo;

R₃ es (R₁₄)(R₁₅)N-, o halógeno;

R₄ y R₅ son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, (C₁-C₇) alquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, o (C₁-C₇) alcoxi;

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son independientemente uno de otro hidrógeno, (C₁-C₇) alquil-O-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-NH-C(O)-, (C₁-C₇) alquil-C(O)-NH-C(O)-, (C₃-C₇) cicloalquilo, (C₃-C₇) cicloalquil-(C₁-C₇) alquilo, R₁₆-SO₂-, R₁₇-C(O)-, heterociclilo (4 a 7 miembros) o (C₁-C₇) alquilo, dicho heterociclilo (4 a 7 miembros) está adicionalmente sustituido de manera opcional por uno o dos (C₃-C₇) cicloalquil-(C₁-C₇) alquilo groups, y dicho (C₁-C₇) alquilo está adicionalmente sustituido de manera opcional por uno o dos grupos seleccionados de hidroxilo, (C₁-C₇) alcoxi, (C₁-C₇) dialquilamina, o heteroarilo (de 5 a 7 miembros);

R₁₂ y R₁₃ tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

R₁₄ y R₁₅ son independientemente uno de otro hidrógeno, (C₁-C₇) alquilo, (C₆-C₁₀) arilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, (C₆-C₁₀) aril-(C₁-C₇) alquil-, heterociclilo (4 a 7 miembros) o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), dicho (C₁-C₇) alquilo, (C₃-C₇) cicloalquilo, (C₆-C₁₀) arilo y heteroarilo (de 5 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de (C₁-C₇) alquilo, (C₁-C₇) alcoxi, hidroxi, halógeno, (C₁-C₇) haloalquilo, o R₁₄-NH-C(O)--;

R₁₆ es (C₆-C₁₀) arilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros);

R₁₇ es heterociclilo (4 a 7 miembros), o (C₁-C₇) alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de H₂N--, (C₆-C₁₀) aril-(C₁-C₇) alquil--, o (C₁-C₇) alquil-C(O)-NH--;

R₁₈ es heterociclil(de 4 a 7 miembros)-(C₁-C₇) alquil--; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

Para propósitos de interpretación de esta especificación, se aplicarán las siguientes definiciones y cuando sea apropiado, los terminus usados en singular también incluirán el plural y vice versa.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada. En algunas realizaciones el alquilo comprende 1 a 20 átomos de carbono, más en algunas realizaciones 1 a 16 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 7 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2- dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

Tal como se usa aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo tal como se define aquí, que está sustituido por uno o más grupos halo tal como se define aquí. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. El polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos o bicíclicos que tienen 6-20 átomos de carbono en la porción del anillo. En algunas realizaciones, el arilo es a (C₆-C₁₀) arilo. Ejemplos no limitantes incluyen fenilo, bifenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente por 1-4 sustituyentes, tales como alquilo, trifluorometilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxi, alcoxi, acilo, alquil-C(O)-O--, aril-O--, heteroaril-O--, amino, tiol, alquil-S--, aril-S--, nitro, ciano, carboxi, alquil-O-C(O)--, carbamoilo, alquil-S(O)--, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo y similares.

Además, el término "arilo" tal como se usa aquí, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un anillo aromático sencillo, o múltiple anillos aromáticos que están fusionados entre sí, unidos de forma covalente, o enlazados a un grupo común tales como una unidad estructural metileno o etileno. El grupo enlazante común también puede ser un carbonilo como en la benzofenona o oxígeno como en difeniléter o nitrógeno como en difenilamina.

Tal como se usa aquí, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, donde alquilo es se define aquí más arriba. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. En algunas realizaciones, los grupos alcoxi tienen aproximadamente 1-7, más en algunas realizaciones aproximadamente 1-4 carbonos.

Tal como se usa aquí, el término "acilo" se refiere a un grupo R-C(O)- de desde 1 a 10 átomos de carbono una configuración recta, ramificada o cíclica o una combinación de los mismos, enlazada a la estructura original a través de una funcionalidad carbonilo. Tal grupo puede ser saturado o insaturado, y alifático o aromático. En algunas realizaciones, R en el residuo acilo es alquilo, o alcoxi, o arilo, o heteroarilo. También en algunas realizaciones, uno o más carbonos en el residuo acilo pueden ser reemplazados por nitrógeno, oxígeno o azufre en tanto el punto de enlace al original permanezca en el carbonilo. Ejemplos de acilo incluyen pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, propionilo, isobutirilo, *t*-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo y similares. Acilo inferior se refiere a un acilo que contiene de uno a cuatro carbonos.

Tal como se usa aquí, el término "carbamoilo" se refiere a H₂NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)₂NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquilo (aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aril-alquil-NHC(O)-, alquil(aril-alquil)-NC(O)- y similares.

Tal como se usa aquí, el término "sulfonilo" se refiere a R-SO₂--, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, o heterociclilo.

Tal como se usa aquí, el término "sulfonamido" se refiere a alquil-S(O)₂-NH-, aril-S(O)₂-NH-, aril-alquil-S(O)₂-NH-, hetero- aril-S(O)₂-NH-, heteroaril-alquil-S(O)₂-NH-, alquil-S(O)₂-N(alquil)-, aril-S(O)₂-N(alquil)-, aril-alquil-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-S(O)₂-N(alquil)-, heteroaril-alquil-S(O)₂-N(alquil)- y similares.

Tal como se usa aquí, el término "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un sistema de anillo no aromático o anillo aromático, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, e.g., el cual es un monociclo de 4-, 5-, 6-, o 7miembros, biciclo de 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, o 12 miembros o triciclo de 10-, 11-, 12-, 13-, 14- o 15 miembros del sistema de anillo y contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde el N y el S pueden ser también opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. El grupo heterocíclico puede estar enlazado a un heteroátomo o a un átomo de carbon. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados así como anillos espirocíclicos. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofuran (THF), dihidrofurano, 1, 4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

El término "heterociclilo" se refiere adicionalmente a grupos heterocíclicos tal como se define aquí sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de los grupos consistentes de lo siguiente: (a) alquilo; (b) hidroxí (o hidroxí protegido); (c) halo; (d) oxo, i.e., =O; (e) amino, alquilamino o dialquilamino; (f) alcoxi; (g) cicloalquilo; (h) carboxilo; (i) heterociclooxi, donde heterociclooxi denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno; (j) alquil-O-C(O)-; (k) mercapto; (l) nitro; (m) ciano; (n) sulfamoilo o sulfonamido; (o) arilo; (p) alquil-C(O)-O-; (q) aril-C(O)-O-; (r) aril-S-; (s) ariloxi; (t) alquil-S-; (u) formilo, i.e., HC(O)-; (v) carbamoilo; (w) aril-alquil-; y (x) arilo sustituidos con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxí, amino, alquil-C(O)-NH-, alquilamino, dialquilamino o halógeno.

Tal como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados o insaturados de 3-12 átomos de carbono, en algunas realizaciones 3-9, o 3-7 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes, tales como alquilo, halo, oxo, hidroxí, alcoxi, alquil-C(O)-, acilamino, carbamoilo, alquil-NH-, (alquil)2N-, tiol, alquil-S-, nitro, ciano, carboxí, alquil-O-C(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, heterociclilo y similares. Ejemplos de grupos hidrocarburo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo y similares. Ejemplos de grupos hidrocarburo bicíclicos incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Ejemplos de grupos hidrocarburo tricíclicos incluyen adamantilo y similares.

Tal como se usa aquí, el término "sulfamoilo" se refiere a H₂NS(O)₂-, alquil-NHS(O)₂-, (alquil)2NS(O)₂-, aril-NHS(O)₂-, alquilo (aril)-NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, (aril-alquil)-NHS(O)₂-, (heteroaril-alquil)-NHS(O)₂- y similares.

Tal como se usa aquí, el término "ariloxi" se refiere a tanto un grupo --O-arilo como a un --O-heteroarilo, donde arilo y heteroarilo se definen aquí.

Tal como se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 o 5-7 miembros. Grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, o 5- pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el cual un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático, o anillos heterociclilo, donde el radical o punto de enlace está sobre el anillo heteroaromático. Ejmplos no limitantes incluyen pero no se limitan a 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, o 8- indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7- indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- purínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinoliilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-isoquinoliilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-ftalazínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridínilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9- perimidínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenantrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10- benziisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, o 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H- furo[3,2-b]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, o 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazínilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5-, o 8-pirazino[2,3-d]piridazínilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo[2,1-b] tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9- benzoxapínilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-benzoxazínilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-1H-pirrollo[1,2-b][2]benzazapínilo. Typical fused heteroari groups incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, en algunas realizaciones mono-, bi-, o tricíclico, más en algunas realizaciones mono- o bicíclico.

Tal como se usa aquí, el término "halógeno" o "halo" se refería a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o un "estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereoisómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles una de otra. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno de otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica de cada de carbono quiral puede especificarse bien mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria), en la cual rotan el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos y pueden por lo tanto dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, por formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R) y (S) pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser en configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. También se pretende incluir aquí todas las formas tautoméricas.

Tal como se utiliza aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de la invención y, que no son indeseables biológicamente ni de ninguna otra manera. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, cinámico ácido, el ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares. Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Se prefieren en particular las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un compuesto madre, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, bicarbonato o similares de Na, Ca, Mg, o K), o haciendo reaccionar las formas básicas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, los medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo son los preferidos cuando sea practicable. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 20 ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, (1985) pueden encontrarse listas de sales adecuadas adicionales.

Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, preservativos (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, preservativos, fármacos, estabilizadores de fármacos, enlazantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, que serían conocidos para una persona de conocimiento ordinario en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp 1289-1329, incorporada aquí como referencia). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la invención presente que elicitará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o la actividad de una proteína, o mejora los síntomas, alivia condiciones, hace más lenta o retarda la progresión de la enfermedad, o previene una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) al menos aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar parcialmente una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por PKD, o (ii) asociadas con la actividad de PKD, o (iii) caracterizada por una actividad anormal de PKD; o (2) reducir o inhibir la actividad de PKD, o (3) reducir o inhibir la expresión de PKD. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectivo para al menos reducir o inhibir la actividad de PKD; o al menos reducir o inhibir parcialmente la expresión de PKD. El significado del término "una cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se ilustra en la realización anterior para el PKD también se aplica por los mismos medios a cualquier otra proteína/péptido/enzimas relevante, tal como MARK1/2/3, PKN-1/2, CDK-9, CaMKII, ROCK-I/II, e histona desacetilasa (HDAC), u otras quinasas, etc.

Tal como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. En algunas realizaciones el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a por ejemplo, primates (por ejemplo humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares.

Tal como se utiliza aquí, el término "un trastorno" o "una enfermedad" se refiere a cualquier desarreglo o anomalía de una función; un estado físico o mental mórbido. Véase Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27th ed. 1988).

Tal como se utiliza aquí, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición o síntoma dado; o trastorno, o enfermedad, o un descenso significativo en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológicos. En algunas realizaciones, la condición o síntoma o trastorno o enfermedad es mediada por la actividad de PKD. Más en algunas realizaciones, la condición o síntoma o trastorno o enfermedad está asociada con la actividad anormal de PKD, o la condición o síntoma o trastorno o enfermedad está asociada con la expresión anormal de PKD. El término "inhibición" o "inhibir" también se aplica con el mismo significado a otras enzimas/proteínas/péptidos, esto es, MARK1/2/3, PKN-1/2, CDK-9, CaMKII, ROCK-I/II, e histona desacetilasa (HDAC), u otras quinasas, etc.

Tal como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a una realización, para mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, haciendo más lenta o deteniendo o reduciendo el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que no pueden ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la prevención o retardo de la aparición o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza aquí, el término "anormal" se refiere a una actividad o característica que difiere de una actividad o característica normal.

Tal como se utiliza aquí, el término "actividad anormal" se refiere a una actividad que difiere de la actividad del gen o proteína tipo silvestre o nativo, o que difiere de la actividad del gen o proteína en un sujeto saludable. La actividad anormal puede ser más fuerte o más débil que la actividad normal. En una realización, la "actividad anormal" incluye la producción anormal (bien por encima o por debajo) de ARNm transcrito desde un gen. En otra realización, la "actividad anormal" incluye la producción anormal (bien por encima o por debajo) de un polipéptido a partir de un gen. En otra realización, la actividad anormal se refiere a un nivel de ARNm o polipéptido que es diferente de un nivel normal de dicho ARNm o polipéptido en aproximadamente 15%, aproximadamente 25%, aproximadamente 35%, aproximadamente 50%, aproximadamente 65%, aproximadamente 85%, aproximadamente 100% o más. En algunas realizaciones, el nivel anormal del ARNm o polipéptido bien puede ser más alto o más bajo que el nivel normal de dicho ARNm o polipéptido. Aún en otra realización, la actividad anormal se refiere a la actividad funcional de una proteína que es diferente de una actividad normal de la proteína tipo silvestre. En algunas realizaciones, la actividad anormal puede ser más fuerte o más débil que la actividad normal. En algunas realizaciones, la actividad anormal se debe a las mutaciones en el gen correspondiente, y las mutaciones pueden estar en la región codificadora del gen o en regiones no codificadoras tales como regiones del promotor transcripcional. Las mutaciones pueden ser sustituciones, eliminaciones, inserciones.

Tal como se utiliza aquí, el término "un", "una", "el o la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se considera que cubren tanto las formas singulares y plurales a menos que se indique otra cosa aquí o se contradiga claramente por el contexto. La expresión de

rangos de valores aquí pretende únicamente servir como un método de acortamiento para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del rango. A menos que se indique otra cosa aquí, cada valor individual se incorpora en la especificación como si se citara individualmente aquí. Todos los métodos aquí descritos pueden llevarse a cabo en cualquier orden a menos que se indique otra cosa aquí o que claramente se contradiga por el contexto. El uso de uno cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplificación (por ejemplo, "tal como") provisto aquí pretende únicamente ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique otra cosa. Ningún lenguaje en la especificación debe considerarse como indicación de cualquier elemento esencial no reivindicado para la práctica de la invención.

Cualquier átomo de carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención puede estar en las configuraciones (R)-, (S)- o (R, S)-. En algunas realizaciones, la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (Z)- o *trans*- (E)-. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede separarse sobre la base de las diferencias físico-químicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos puros u ópticos, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato de los productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, la unidad estructural imidazoilo puede ser empleada entonces para resolver los compuestos de la presente invención en sus anticuerpos ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoilo tartárico, ácido diacetilo tartárico, ácido di-O, O'-p-toluoilo tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Finalmente, los compuestos de la presente invención se obtienen bien en forma libre, o como una sal de los mismos, o como derivados profármacos de los mismos.

Cuando un grupo básico está presente en el compuesto de la presente invención, los compuestos pueden convertirse en sus sales de adición ácida de los mismos, en particular, sales de adición ácida con la unidad estructural imidazolilo de la estructura. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estas se forman, con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Ácidos inorgánicos adecuados incluyen pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o hidrohálico. Ácidos orgánicos incluyen pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, tales como ácidos (C₁-C₄)alcanocarboxílicos los cuales, por ejemplo, están no sustituidos o sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, ácidos orgánicos sulfónicos, tales como ácidos (C₁-C₄)alquilsulfónicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos los cuales están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, por halógeno. Se prefieren sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido maleico.

Cuando está presente un grupo ácido en los compuestos de la presente invención, los compuestos pueden convertirse en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales de tris(hidroximetil)metilamina, sales de dicitlohexilamina y sales de *N*-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Las sales pueden formarse utilizando métodos convencionales, ventajosamente en presencia de un solvente etérico o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de estos últimos, las sales pueden precipitarse con éteres, por ejemplo, dietiléter. Las sales resultantes pueden convertirse en los compuestos libres por tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también pueden utilizarse para purificación de los compuestos obtenidos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacológicas valiosas. Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de PKD. PKD es una familia de proteínas quinasas de cerina/treonina que ahora se clasifica como una subfamilia de la superfamilia de quinasas de Ca²⁺/dependiente de calmodulina

(CaMK). Actualmente la familia PKD incluye PKD1, 2 y 3. Recientemente, ha habido informes que demuestran las funciones biológicas de PKD. Véase Wang QJ, "PKD at the crossroads de DAG y PKC signaling," *TRENDS en Pharmacological Sciences*, 27(6): 3170323 (2006). Por ejemplo, se ha encontrado que la activación de PKD regula la fisión de los vehículos de transporte de Golgi a la membrana plasmática. Véase Liljedahl, M. et al., "protein kinase D regulates the fission de cell surface destined transport carriers from the trans- Golgi network," *Cell*, 104:409-420 (2001).

PKD tiene un papel principal en la movilidad, invasión y adhesión celular. PKD también ha demostrado tener efecto proproliferativo en muchos sistemas celulares, así como en la promoción de respuestas anti apoptóticas en células tumorales. Véase Prigozhina, NL et al., "Protein kinase D-mediated anterograde membrane trafficking es required for fibroblast motility," *Curr. Biol.*, 14:88-98 (2004), Rozengurt E. et al., "Protein kinase D signaling," *JBC*, 280(14): 13205-13208 (2005). También se ha encontrado que PKD regula la hipertrofia cardiaca dependiente de los agonistas a partir de la exportación de histona desacetilasa de clase II (HDAC5). Véase Vega, RB et al., "Protein kinase C y D mediate agonist-dependent cardiac hypertrophy through nuclear export de histone deacetylase 5," *Mol. Cell. Biol.*, 24: 8374-8385 (2004). PKD también se ha involucrado en la respuesta a la tensión oxidativa activando el factor de transcripción Nf-kB para proteger la célula de la muerte celular inducida por estrés oxidativo. Véase Storz, P. y Toker, A., "Protein kinase D mediates a stress-induced NF-kB activation y survival pathway," *EMBO J.*, 22: 109-120 (2003). Sjoblom, T et al. relacionaron PKD con los canceres de seno y colorrectal. Véase Sjoblom, T. et al., "The consensus coding sequences de human breast y colorectal cancers," *Science*, 314: 268-274 (2006). También se ha encontrado que PKD regula la expresión genética relacionada con la respuesta inmune y la función de la piel. Véase Matthews, SA et al., "Essential role-for protein kinase D family kinases en the regulation de class II histone deacetylases en B lymphocytes," *Mol. Cell. Biol.*, 26(4): 1569-1577 (2006), Irie, A. et al., "Protein kinase D2 contributes to either IL-2 promoter regulation o induction de cell death upon TCR stimulation depending on its activity en Jurkat cells," *Int. Immunology*, 18(12): 1737-1747 (2006), Bollag, WB et al., "Protein kinase D y keratinocyte proliferation," *Drug News Perspect*, 17(2):117 (2004), etc. Dadas todas la evidencias para las funciones biológicas de PKD, PKD está implicado en las enfermedades o trastornos tales como fallo cardiaco, cáncer colorrectal, regulación del crecimiento celular, trastornos inmunes o trastornos hiperproliferativos de la piel, etc. De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la presente invención como inhibidores de PKD, también son útiles para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por PKD o que responde a la inhibición de PKD. En particular, los compuestos de la presente invención como inhibidores de PKD son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de fallo cardiaco, cáncer colorrectal, regulación del celular, trastornos autoinmunes o trastornos hiperproliferativos de la piel, etc.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de CaMKII. La CaMKII es una enzima intracelular encontrada en el citoplasma y en el núcleo que puede fosforilar un cierto número de sustratos. Los informes han relacionado indicado la CaMKII en hipertrofia, fallo cardiaco, arritmia cardiaca, tolerancia y dependencia a los opiodes, y osteoporosis, etc. Véase, Ai X, Bers DM, Pogwizd SM (2005) Enhanced Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase activation en an arrhythmogenic rabbit model de heart failure. *Biophysical Journal*; 88 (1):322A, Ai X, Curran JW, Shannon TR, et al (2005). La proteína quinasa Ca²⁺/dependiente de calmulina modula la fosforilación del receptor cardiaco rianodina y la fuga de Ca²⁺ del reticulosarcoplásmico en el fallo cardiaco. *Circulation Research*; 97 (12):1314-22. Anderson ME (2006) OT interval prolongation y arrhythmia: an unbreakable connection? *Journal de Internal Medicine*; 259 (1):81-90, Mills GD, Kubo H, Harris DM, et al (2006). La fosforilación del fosfolamban en la treonina 17 reduce la respuesta contráctil adrenérgica cardiaca en hipertrofia inducida por sobrecarga de presión. *American Journal de Physiology-Heart y Circulatory Physiology*, 291 (1): H61-H70, Seales EC, Micoli KJ, McDonald JM (2006). La calmodulina es un regulador crítico de la diferenciación, función y supervivencia osteoclastica. *Journal de Cellular Biochemistry*; 97 (1):45-55, Tang L, Shukla PK, Wang LX, et al (2006) Reversal de morphine antinociceptive tolerance y dependence by the acute supraspinal inhibition de Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *Journal de Pharmacology y Experimental Therapeutics*; 317 (2):901-9, Wang ZJ, Tang L, Xin LL (2003). La inversión de la tolerancia antinoceptiva de la morfina mediante inhibición espinal aguda de la proteína quinasa II Ca²⁺/dependiente de calmodulina. *European Journal de Pharmacology*; 465 (1-2):199-200, Zhang R, Khoo MSC, Wu YJ, et al (2005). La inhibición de la calmodulina quinasa II protege contra enfermedades estructurales cardiacas. *Nature Medicine*; 11 (4):409-17, Zhang T, Dalton N, Maier LS, et al (2002). La isoforma delta (c) de CaMKII se activan hipertrofia cardiaca e induce cardiomiopatía dilatada y fallo cardiaco. *Circulation*; 106 (19):255.

De acuerdo con lo anterior los compuestos de la presente invención como inhibidores de CaMKII también son útiles en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por CaMKII o responden a la inhibición de CaMKII. En particular, los compuestos de la presente invención como inhibidores de CaMKII son útiles para el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de hipertrofia, fallo cardiaco, arritmia cardiaca, tolerancia y dependencia a los opioides, u osteoporosis, etc.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de MARK. Los inhibidores de MARK están relacionados con enfermedades tales como incluyendo, pero no limitándose a, enfermedades autoinmunes, daño de tejidos, trastornos del sistema nervioso central, trastornos neurodegenerativos, fibrosis, trastornos óseos,

trastornos de repetición de poliglutamina, anemias, talasemias, condiciones inflamatorias, condiciones cardiovasculares, etc. Véase Dequiedt, F. et al., *Molecular y Cellular Biology* (2006) 26, 7086-7102.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de PRK. El PRK ha estado implicado en una variedad de procesos incluyendo la regulación de la organización citoesquelética, apoptosis y proliferación celular (revisada en Mukai, 2003). Los PRKs residen en el citosol pero exhiben la capacidad de translocarse hacia el núcleo de una forma dependiente de señales. Como tales, se ha propuesto que el PRK puede jugar un papel en la regulación transcripcional de la expresión genética. El PRK está relacionado con la hipertrofia cardíaca y el fallo cardíaco. Véase WO 2005074941 y Morissette, M. et al., *American Journal de Physiology, Heart Circulation Physiology* (2000) H1769-1774.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de CDK9. Los inhibidores de CDK9 están relacionados con hipertrofia cardíaca en las siguientes referencias de la literatura: *Nature Medicine* (2002) 8, 1310 y WO 200402226 y *EMBO Journal* (2004) 23, 3559.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de ROCK. Los inhibidores de ROCK están relacionados con la hipertrofia cardíaca en las siguientes referencias de la literatura: *Journal de Hypertension* (2005) 23, 87 y *Journal de Molecular y Cellular Cardiology* (2003) 35, 59.

Además, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de HDAC quinasa clase IIa, los cuales pueden incluir pero no limitarse a PKC, PKD, MARK, CaMKII y PRK. El tópico ha sido revisado recientemente en *Cardiovascular Research* (2007) 73, 667.

Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de compuestos comúnmente disponibles utilizando procedimientos conocidos para los experimentados en la técnica, incluyendo una cualquiera o más de las siguientes condiciones sin limitación.

Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente reeliminable que no sea constituyente del producto final particular deseado de los compuestos de la presente invención se designa como "grupo protector", al menos que el contexto indique otra cosa. La protección de los grupos funcionales por tales grupos protectores, los grupos protectores por sí mismos y sus reacciones de ruptura se describen por ejemplo en trabajos estándar de referencia, tales como J.F.W. McOmie, "Protective Groups en Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups en Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weilo, 4th edition, Volume 15/I, Georg Tieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry de Carbohydrates: Monosaccharides y Derivatives), Georg Tieme Verlag, Stuttgart 1974.

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal pueden prepararse de una forma conocida per se. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos pueden formarse, por ejemplo, mediante tratamiento de los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como los hidróxidos, carbonatos o hidrogeno carbonatos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato o hidrogeno carbonato de sodio o potasio, con compuestos correspondientes de calcio o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, se usan cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición ácida de los compuestos de la presente invención se obtienen de la manera habitual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos y básicos formadores de sales, por ejemplo, un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, pueden formarse, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición ácida, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles o por tratamiento con intercambiadores iónicos.

Las sales pueden convertirse de forma habitual en los compuestos libres; las sales metálicas y de amonio pueden convertirse por ejemplo, con tratamiento con ácidos adecuados, y sales de adición ácida, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros obtenibles de acuerdo con la invención pueden separarse de una manera conocida per se en los isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden ser separados, por ejemplo, por partición entre mezclas de solventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre sílica gel o, por ejemplo, por cromatografía líquida de presión media sobre una columna de fase reversa, y pueden separarse los racematos, por ejemplo, por la formación de sales con reactivos de formación de sales ópticamente puras y separación de la

mezcla de diastereoisómeros así obtenida, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionada, o por cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

5 Los intermedios y productos finales pueden manipularse y/o purificarse de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo utilizando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización y similares.

Lo siguiente aplica en general a todos los procesos mencionados aquí antes y después.

10 Todas las etapas de proceso antes mencionadas pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, incluyendo las que se mencionan específicamente, en ausencia de, o habitualmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, solventes o diluyentes que son inertes hacia los reactivos utilizados para disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma H⁺ dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por
15 ejemplo en un rango de temperatura que va desde aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 190°C, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente -80°C hasta aproximadamente 150°C, por ejemplo desde -80°C hasta -60°C, a temperatura ambiente, desde -20 hasta 40°C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmosfera inerte, por ejemplo bajo una atmosfera de argón o nitrógeno.

20 En todas las etapas de reacción, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en los isómeros individuales, por ejemplo diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo análogamente los métodos descritos bajo "etapas adicionales del proceso".

25 Los solventes entre los cuales pueden escogerse aquellos solventes que son adecuados para una reacción en particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos de alquilo inferior inferiores, por ejemplo, acetato de etilo, éteres tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietiléter, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos tales como el acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases tales como bases nitrógenoadas heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilo pirrolidina-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos y de ácidos alcanos inferiores, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos lineales o ramificados tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o
30 mezclas de estos solventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique otra cosa en la descripción de los procesos. Tales mezclas de solventes también pueden ser utilizadas para manipular, por ejemplo, mediante cromatografía o partición.

40 Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

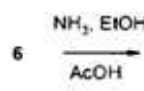
La invención se relaciona también con aquellas formas del proceso en las cuales un proceso obtenible como un intermedio en cualquier etapa del proceso se utiliza como material de partida y se llevan a cabo las restantes etapas del proceso, o en el cual el material de partida se forma bajo condiciones de reacción y se utiliza en la forma de un derivado, por ejemplo, en una forma protegida o en la forma de una sal, o un compuesto obtenible por el proceso de acuerdo con la invención se produce bajo las condiciones del proceso y se procesa adicionalmente in situ.

50 Todos los materiales de partida bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son bien sea comercialmente disponibles o pueden producirse por métodos de síntesis orgánica conocidas para la persona de experiencia normal en la técnica (Houben-Weil 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

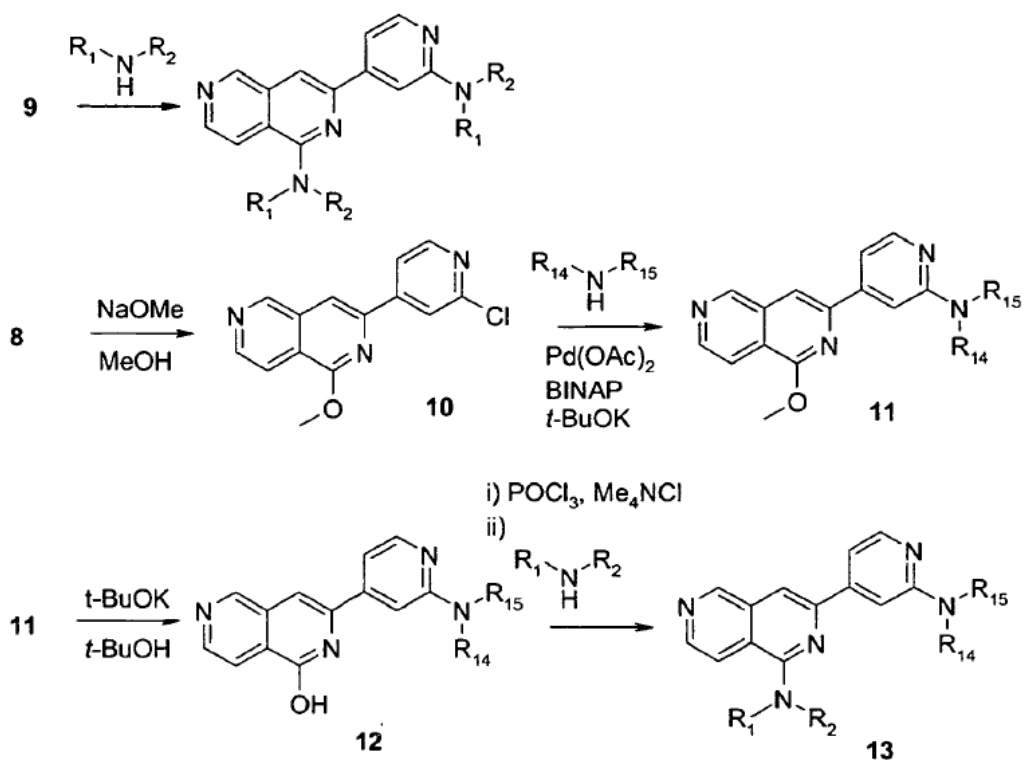
En general, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con los esquemas 1-4. La primera parte de la síntesis es la preparación de los intermediarios dihalo comunes 8 y 9 como se muestra en el Esquema 1. Las isonicotinamidas 2 pueden prepararse partiendo de 3-metilisonicotinonitrilo (1) tal como se describe en la literatura (Y. G. Gu et. al., Bioorg. Med. Chem. Lett 9 (10), 1999, 1341) o a través del acoplamiento del ácido 3-metilisonicotínico y tert-butilamina en presencia de un reactivo de deshidratación común tal como oxalilcloruro/N,N-dimetilformamida y una base (por ejemplo, trietilamina) en un solvente apropiado (por ejemplo, diclorometano). Alternativamente, puede introducirse un sustituyente 3-piridilo en la N-t-butilisonicotinamida 3 por desprotonación dirigida a la amida utilizando una base fuerte (por ejemplo, n-BuLi), seguido por tratamiento con un electrófilo adecuado (por ejemplo, yoduro de metilo). La picolina 2 puede ser elaborada adicionalmente por tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, n-BuLi), seguido por atrapamiento con un electrófilo adecuado (por ejemplo, yoduro de metilo) para dar 4. La condensación con éster metílico del ácido 2-cloroisonicotínico proporciona 5. La ciclización mediada por ácido (por ejemplo, con un ácido) lleva a lactona 6 y tratamiento donde la misma con un nucleófilo (por ejemplo, amoníaco en etanol) seguido por acidificación (por ejemplo, AcOH) para dar la lactama

deseada 7. La reacción subsecuente con un reactivo halogenante (por ejemplo, oxiclورو de fósforo POCl_3 u oxibromuro de fósforo, POBr_3) produce los intermedios comunes 8 y 9.

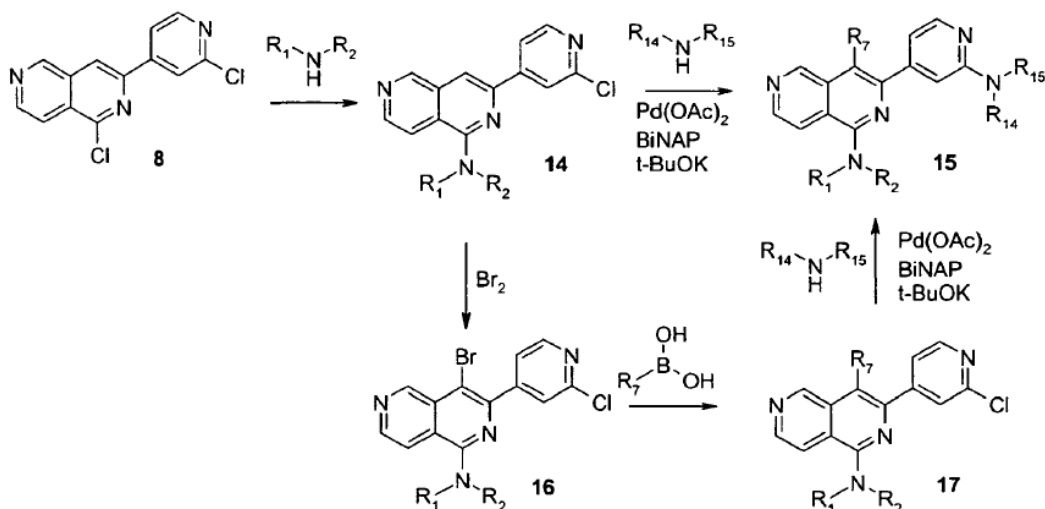
- 5 El dihaluro 9 puede convertirse directamente en los compuestos de la fórmula 1 donde $R_1 = R_{14}$ y $R_2 = R_{15}$ por tratamiento con una amina nucleofila adecuada HNR_1R_2 (por ejemplo, N-butilamina) en un autoclave a temperatura elevada (por ejemplo, 130°C). A temperaturas inferiores (por ejemplo, 45°C), el halógeno de la naftiridina se desplaza selectivamente para permitir la elaboración subsecuente de la halopiridina y la formación de compuestos de la fórmula 1, donde $R_1 \neq R_{14}$ y R_2 diferente R_{15} .
- 10 Alternativamente, por tratamiento de 8 con metóxido de sodio en metanol se obtiene 10, permitiendo una funcionalización subsecuente de la unidad estructural cloropiridilo a los compuestos de la fórmula 1. Este desplazamiento nucleofílico con una amina adecuada puede alcanzarse por ejemplo bajo condiciones de reacción en microondas o aplicando un protocolo de Buchwald-Hartwig ((J. F. Hartwig, Angew. Chem. Int. Ed. 37, 1998, 2046), utilizando una fuente de paladio (por ejemplo, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$), un solvente adecuado tal como tolueno o 1,4-dioxano, un ligando apropiado (por ejemplo, BINAP) y una base adecuada (por ejemplo, t-BuOK). Tanto R_1 como R_2
- 15 de 11 pueden funcionalizarse adicionalmente, por ejemplo, a través de una etapa de saponificación de un éster seguida por una reacción de acoplamiento de amida. La hidrólisis imidada de 11 aplicando t-BuOK en t-BuOH húmedo produce 12. Bajo tratamiento de un agente de cloración adecuado (por ejemplo, POCl_3) y desplazamiento nucleofílico subsecuente con una amina adecuada, por ejemplo, por agitación en algunas realizaciones en un solvente prótico polar (por ejemplo etanol) bajo temperatura elevada hasta que la reacción se completa, se obtiene
- 20 13, en algunas realizaciones. Cualquiera de los residuos dados R_1 , R_2 , R_{14} o R_{15} es objeto subsecuentemente de funcionalización adicional, como los intermedios 11 o 12 por ejemplo a través de un protocolo de formación de saponificación de amidas o cualquiera de los residuos R_1 , R_2 , R_{14} o R_{15} puede ser sometido a una desprotección final (por ejemplo, ruptura de un grupo BOC utilizando un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético, TFA, en un
- 25 solvente adecuado tal como diclorometano, DCM). Dependiendo de estas etapas los compuestos de la presente invención pueden obtenerse como un compuesto neutro o en cualquiera de sus formas salinas (por ejemplo, clorhidrato sal de TFA).



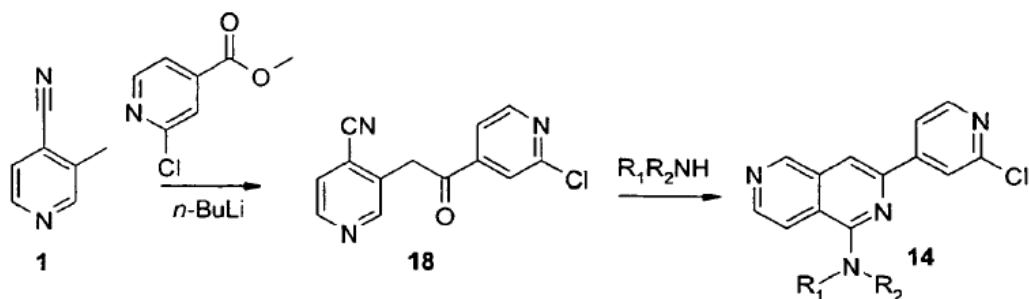
Esquema 1

**Esquema 2**

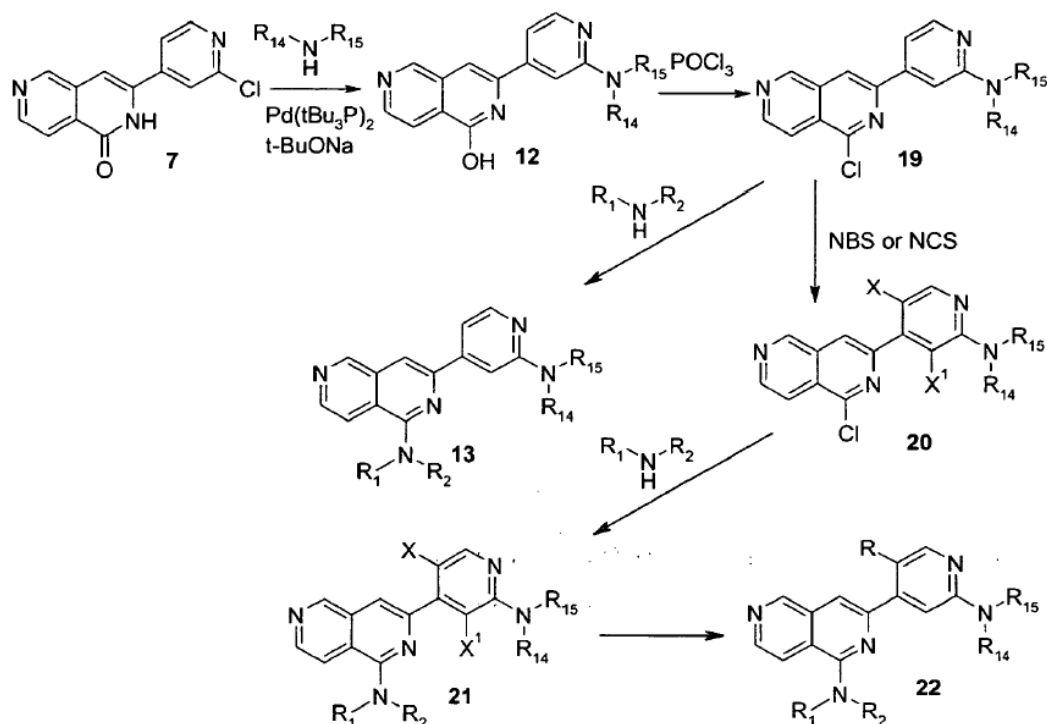
Alternativamente la ruta mostrada en el Esquema 2, el intermedio común puede sufrir la siguiente secuencia de reacciones (Esquema 3). El desplazamiento nucleofílico del cloruro 8 con una amina adecuada, por ejemplo bajo condiciones de reacción de microondas o aplicando un protocolo de Buchwald-Hartwig, (JF Hartwig, Bioorg. Angew. Chem. Int. Ed. 37, 1998, 2046), utilizando un catalizador de paladio (por ejemplo, $Pd(OAc)_2$), un solvente apropiado tal como tolueno o 1,4-dioxano, un ligando apropiado (por ejemplo, $BINAP$) y una base adecuada (por ejemplo, $t-BuOK$) produce la cloropiridina 14. Un segundo desplazamiento nucleofílico subsecuente con una amina adecuada puede lograrse por ejemplo agitando en algunas realizaciones con un solvente prótico polar (por ejemplo etanol) bajo temperaturas elevadas en algunas realizaciones hasta que se complete la reacción, produciendo 15. La naftipiridina 14 puede ser funcionalizada adicionalmente mediante la acción de un electrófilo adecuado (por ejemplo, bromo) para dar compuestos 16. El bromuro 16 sufre los acoplamientos catalizados por Pd , tal como los acoplamientos de Suzuki o acoplamientos de Buchwald y otros conocidos en la técnica, para producir compuestos 17, donde $R_7 \neq H$. Por analogía, los compuestos 17 pueden convertirse en 15 por métodos delineados anteriormente.

**Esquema 3**

Alternativamente, las naftipiridinas 14 pueden lograrse directamente a partir del nitrilo 18 por tratamiento con un nucleófilo HNR_1R_2 de acuerdo con el esquema 4.

**Esquema 4**

Alternativamente, las naftipiridinas 13 pueden lograrse a partir de 7 mediante acoplamiento catalizado con Pd entre la unidad estructural cloropirina una amina $\text{HR}_{14}\text{R}_{15}$, seguido por cloración con POCl_3 para dar 19 y tratamiento con un nucleófilo HNR_1R_2 de acuerdo con el Esquema 5. Los compuestos 19 pueden halogenarse adicionalmente por agentes halogenantes electrofílicos tales como N-bromosuccinimida o similares para producir los compuestos 20. El desplazamiento del cloruro de 1-naftilo mediante nucleófilos adecuados $\text{HR}_{14}\text{R}_{15}$ lleva a los compuestos 21. Cualquier halógeno restante de 21 puede convertirse en grupos R por métodos conocidos en la técnica, tales como los acoplamientos de Suzuki.



Esquema 5

- 5 Cualquiera de los residuos dados R_1 , R_2 , R_{14} , o R_{15} puede ser objeto de funcionalización adicional, como intermedios 14, 16, o 17 por ejemplo a través de un protocolo de formación de saponificación de amidas, o cualquiera de los residuos R_1 - R_4 puede ser sometido a una desprotección final (por ejemplo, ruptura de un grupo BOC utilizando un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético, TFA, en un solvente adecuado tal como diclorometano, DCM).
 10 Dependiendo de estas etapas los compuestos de la presente invención puede obtenerse en forma de un compuesto neutro o cualquiera de sus formas salinas (por ejemplo, clorhidrato, sal de TFA) ácidos tales como ácido trifluoroacético, TFA, en un solvente adecuado tal como diclorometano, DCM). Dependiendo de estas etapas los compuestos de la presente invención pueden obtenerse en forma de un compuesto neutro o cualquiera de sus formas salinas (por ejemplo, clorhidrato, sal de TFA).
- 15 En general, los enantiómeros de los compuestos de la presente invención pueden prepararse por métodos conocidos para los experimentados en la técnica con el fin de resolver mezclas racémicas, tales como por formación y recristalización de sales diastereoméricas o por cromatografía quiral o separación por HPLC utilizando fases estacionarias quirales.
- 20 En los compuestos de partida e intermedios que se convierten en los compuestos de la invención de la forma descrita aquí, los grupos funcionales presentes, tales como los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, se protegen opcionalmente por grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos son los pueden convertirse bajo condiciones suaves en los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo libres sin que se destruya el marco molecular o sin que tengan lugar reacciones colaterales no deseadas.
- 25

El propósito de introducir grupos protectores es proteger los grupos funcionales de reacciones indeseadas con componentes de la reacción bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y selección de grupos protectores para una reacción particular es conocida para los expertos en la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional que se va a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es parte y de las condiciones de reacción.

Grupos protectores bien conocidos son aquellos que satisfacen las condiciones y cuya introducción y eliminación se describe, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); y Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

Las reacciones antes mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con métodos estándar, en presencia o ausencia de un diluyente, en algunas realizaciones, tal como los que son inertes a los reactivos y a los solventes del mismo, de catalizadores, agentes de condensación o dichos otros agentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas

temperaturas, a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas, en algunas realizaciones en o cerca del punto de ebullición de los solventes utilizados, y a presión atmosférica o superatmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos se definen en los ejemplos anexos ilustrativos.

- 5 La invención incluye adicionalmente cualquier variante de los procesos presentes, en las cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo, o en los cuales los materiales de partida se forman in situ bajo las condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales o antípodas ópticamente puros.
- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse mediante rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden configurarse en una forma sólida incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida
- 15 incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores tales como adyuvantes, tales como preservativos, estabilizantes, agentes de humectación, emulsificantes y reguladores, etc.
- 20 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con
 - a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
 - b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, sus sales de magnesio o calcio y/o polietilén glicol; para tabletas también
 - 25 c) agentes aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, de sodio y/o polivinilo pirrolidona; si se desea
 - d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico, o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
 - e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.
- 30 Las tabletas pueden tener una película de recubrimiento o recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de tabletas, pastillitas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables,
- 35 emulsión, cápsulas duras o suaves, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente de agentes edulzantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes e ingeribles. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no
- 40 tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la manufactura de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son no cubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retardar la
- 45 desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por lo tanto una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina suave donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un
- 50 medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones inyectables están en algunas realizaciones de soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes o
- 55 emulsificantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezclado, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, en algunas realizaciones aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.
- 60 Composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar en el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de una venda que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con

vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para liberar el compuesto de la piel hacia el huésped a una rata controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

- 5 Composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones asperjables, por ejemplo, para administración mediante aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica serán apropiados en particular para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Son así particularmente adecuados para uso en formulaciones tópicas incluyendo
- 10 cosméticas, bien conocidas en la técnica. Tales pueden contener agentes solubilizantes, estabilizantes, potenciadores de la tonicidad, reguladores y preservativos.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo 5%) se acepta ampliamente en las técnicas farmacéuticas como un medio para simular un almacenamiento a largo término con el fin de determinar las características tales como vida media o estabilidad de las formulaciones en el tiempo. Véase, por ejemplo, T Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Así, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran significado puesto que la humedad y/o la humectación se encuentran comúnmente durante la manufactura, manejo, empaque, almacenamiento, embarque y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o de baja humedad y condiciones de baja humedad o humectación. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son anhidras en algunas realizaciones si se espera un contacto sustancial con agua y/o humedad durante la manufactura, empaque y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debería prepararse y almacenarse de tal forma que su naturaleza anhidra se mantenga. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se empacan en algunas realizaciones utilizando un material conocido para prevenir la exposición al agua de tal forma que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis individuales (por ejemplo, viales), empaques en apollas y empaques en tiras.

La invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la rata en el cual el compuesto de la presente invención como ingrediente activo se descomponga. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores salinos, etc.

Las composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió más arriba, bien solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, cada uno en una dosis terapéutica efectiva tal como se reporta en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen al menos uno o dos o más seleccionados de los siguientes grupos:

- 45 (i) antagonista del receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, (ii) inhibidor de la HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (iii) inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (iv) bloqueador de los canales de calcio (CCB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (v) inhibidor dual de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/ NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (vi) antagonista de la endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (vii) inhibidor de la enina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (viii) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ix) un imitador de ApoA-I; (x) un agente antidiabético; (xi) un agente reductor de la obesidad; (xii) un bloqueador del receptor de aldosterona, (xiii) un bloqueador del receptor de endotelina, (xiv) un inhibidor de CETP, (xv) un inhibidor de la bomba de membrana Na-K-ATPasa, (xvi) un bloqueador del receptor beta-adrenérgico o un bloqueador del receptor alfa-adrenérgico; (xvii) un inhibidor neutro de endopeptidasa (NEP); y (xviii) un agente inotrópico.

Adicionalmente, las combinaciones tal como se describe más arriba pueden administrarse a un sujeto a través de administración (uso) simultánea, separada o secuencial. La administración (uso) simultánea puede tener lugar en la forma de una combinación con dos o tres o más ingredientes activos, o por administración simultánea de dos o tres o más compuestos que se formulen independientemente. La administración (uso) secuencial en algunas realizaciones indica administración de uno (o más) compuestos o ingredientes activos de una combinación en un punto dado en el tiempo, otros compuestos o ingredientes activos en un punto diferente del tiempo, esto es, en una manera escalada cronológicamente. En algunas realizaciones tales que la combinación muestre más eficiencia que los compuestos individuales administrados independientemente (especialmente que muestran sinergismo). La administración (uso) separada en algunas realizaciones significa administración de los compuestos o ingredientes

activos de la combinación independientemente uno de otro en puntos del tiempo diferentes. Lo que significa en algunas realizaciones que dos, o tres o más compuestos se administran de tal forma que no se superpongan los niveles medibles en sangre de los dos compuestos que están presentes de una manera superpuesta (al mismo tiempo).

Cualquier combinación de dos o tres o más de las administraciones secuenciales, separada y simultánea es posible, en algunas realizaciones de tal manera que la combinación compuesto-fármacos muestre un efecto terapéutico conjunto que exceda el efecto encontrado cuando la combinación compuesto-fármacos se utiliza independientemente en intervalos de tiempo tan grandes que no puede encontrarse un efecto mutuo sobre su eficiencia terapéutica, un efecto sinérgico que es especialmente preferido.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención tal como se definió más arriba, bien sola o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, cada uno en una dosis terapéuticamente efectiva tal como se informa en la técnica, seleccionado del grupo consistente de un antiestrógeno; un antiandrógeno; un agonista de la gonadotropina; un inhibidor de la topoisomerasa I; un inhibidor de la topoisomerasa II; un agente activo microtubular; un agente alquilante; un antimetabolito antineoplásico; un compuesto de platino; un compuesto que apunta/disminuye la actividad de una quinasa proteínica o lipídica o una actividad de fosfatasa proteínica o lipídica, un agente angiogénico; un compuesto que induce procesos de diferenciación celular; anticuerpos monoclonales; un inhibidor de la ciclooxigenasa; un bifosfonato; un inhibidor de la heparanasa; un modificador de la respuesta biológica; un inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras; un inhibidor de la telomerasa, un inhibidor de la proteasa; un inhibidor de la matriz de metaloproteína, un inhibidor de la metionina aminopeptidasa; un inhibidor de un proteasoma; agentes que apuntan, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; un inhibidor de HSP90; anticuerpos antiproliferativos; un inhibidor de HDAC; un compuesto que apunta, disminuye o inhibe la actividad/función de la cerina/treonina mTOR quinasa; un antagonista del receptor de somatostatina; un compuesto antileucémico; metodologías de daño de tumor celular; un enlazante EDG; un inhibidor de ribonucleótido reductasa; un inhibidor de S-adenosilmetionina descarboxilasa; un anticuerpo monoclonal de VEGF o VEGFR; terapia fotodinámica; un esteroide angioestático; un implante que contiene corticosteroides; un antagonista del receptor de AT1; y un inhibidor de ACE.

Adicionalmente, la presente invención proporciona: una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para uso como medicamento; en una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por PKD, o caracterizado por actividad anormal de PKD, o por expresión anormal de PKD; el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de fallo cardíaco, cáncer colorrectal, regulación del crecimiento celular, trastornos autoinmunes, o trastornos hiperproliferativos de la piel, etc.

Adicionalmente, la presente invención proporciona: una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para uso como medicamento; el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por CaMKII o caracterizada por actividad anormal de CaMKII, o por expresión anormal de CaMKII; el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de hipertrofia, fallo cardíaco, arritmia cardíaca, tolerancia y dependencia de los opioides, u osteoporosis, etc.

Adicionalmente, la presente invención proporciona: una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para uso como medicamento; el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad mediados por MARK, o caracterizadas por actividad anormal de MARK, o por expresión anormal de MARK; el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de cánceres, enfermedades autoinmunes, daño tisular, trastornos del sistema nervioso central, trastornos neurodegenerativos, fibrosis, trastornos óseos, trastornos por repetición de poliglutamina, anemias, talasemias, condiciones inflamatorias, condiciones cardiovasculares, etc.

Adicionalmente, la presente invención proporciona: una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para uso como medicamento; el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por PRK, o caracterizada por actividad anormal de MARK, o por expresión anormal de PRK; el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de hipertrofia cardíaca y fallo cardíaco.

Adicionalmente, la presente invención proporciona: una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para uso como medicamento; el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por CDK9, o caracterizado por actividad anormal de MARK, o por expresión anormal de CDK9; el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de hipertrofia cardíaca.

Adicionalmente, la presente invención proporciona: una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para uso como medicamento; el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad mediados por ROCK, o caracterizados por actividad anormal de MARK, o por expresión anormal de ROCK; el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionado de hipertrofia cardíaca.

Adicionalmente, la presente invención proporciona el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo de la progresión y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionados de por ejemplo, enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T, linfocitos B, células mastoides, eosinófilos o cardiomiocitos, por ejemplo, rechazo agudo o crónico de órganos o tejidos alo o xenoinjertos, enfermedad injerto versus huésped, enfermedad huésped versus injerto, aterosclerosis, infarto cerebral, oclusión vascular debida a lesión vascular tal como angioplastia, restenosis, fibrosis (especialmente pulmonar pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal), angiogénesis, hipertensión, fallo cardíaco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad CNS tal como enfermedad de Alzheimer, o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedad infecciosa tal como SIDA, choque séptico o distensión respiratoria o síndrome de distensión respiratoria en adultos, lesión por isquemia/reperfusión, por ejemplo, infarto del miocardio, apoplejía, isquemia del tracto digestivo, fallo renal o choque por hemorragia, o choque traumático. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes, por ejemplo, sarcoidosis, pulmón fibroide, neumonía intersticial y diopática, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, incluyendo condiciones tales como asma, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, asma particularmente crónico o inveterado (por ejemplo, asma tardío en hiporrespuesta de las vías respiratorias), bronquitis, incluyendo asma bronquial, asma infantil, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus sistémico litematoso, lupus con síndrome nefrótico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes melitus tipo I y complicaciones asociadas con la misma, diabetes melitus tipo II de aparición en adultos, oveitis, síndrome nefrótico, nefrosis dependiente de esteroides y resistente a esteroides, pustulosis palmoplantar, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, soriasis, artritis soriática, eczema atópico (dermatitis atópica), dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto y dermatitis eczematosas adicionales, dermatitis seborreica, lichen planus, pemphigus bullous pemfigoide, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedemas, vasculitides, eritemas, eosinofilas cutáneas, acné, alopecia areata, fascitis eosinofílica, aterosclerosis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, queratitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con la enfermedad de Behcet, queratitis herpética, cornea cónica, síndrome de Sjogren, distrofia epithelialis corneae, queratoleucoma, penfigus ocular, ulcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, inflamación intraocular severa, inflamación de la mucosa o vasos sanguíneos tal como enfermedades mediadas por leucotrieno B4, úlceras gástricas, daño vascular causado por enfermedades isquémicas y trombosis, hipertrofia cardíaca, enfermedad isquémica de los intestinos, enfermedad inflamatoria de los intestinos (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa), enterocolitis necrozante, enfermedades renales incluyendo nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico y nefropatía diabética, enfermedades nerviosas seleccionadas de miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad y radiculopatía de Meniere, enfermedad de colágeno incluyendo escleroderma, granuloma de Wegener y síndrome de Sjogren, enfermedades crónicas autoinmunes del hígado incluyendo hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), recepción parcial del hígado, necrosis aguda del hígado (por ejemplo, necrosis causada por toxinas, hepatitis viral, choque o anoxia), cirrosis, hepatitis fulminante, soriasis pustular, enfermedad de Behcet, hepatitis crónica activa, síndrome de Evans, polinosis, hipoparatiroidismo idiopático, enfermedad de Addison, gastritis atrófica y autoinmune, hepatitis lupoide, nefritis tubulointersticial, nefritis membranosa o fiebre reumática. Los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de tumores, por ejemplo, cáncer de seno, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer ovárico, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio cáncer renal, de cerebro o gástrico; en particular (i) un tumor de seno; un tumor epidermoide, tal como un tumor epidermoide de cabeza y/o cuello o un tumor de boca; un tumor pulmonar, por ejemplo, un tumor de células pequeñas o un tumor de células no pequeñas; un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorrectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata refractario a las hormonas); o (ii) una enfermedad proliferativa que es refractaria al tratamiento por otras quimioterapias; o (iii) un tumor que es refractario al tratamiento con otras quimioterapias debido a la resistencia a multifármacos. También son útiles para el tratamiento de tumores del sistema sanguíneo y linfático (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin, linfoma No-Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma relacionados con SIDA, enfermedades inmunoproliferativas malignas, mieloma múltiple neoplasmas celulares en

plasma malignos, leucemia linfóide, leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo celular especificado, leucemia de tipo celular no especificado, otros neoplasmas malignos no especificados de tejidos linfoides, hematopoyéticos y relacionados, por ejemplo, linfoma de células grandes difuso, linfoma de células T o linfoma de células cutáneas T). El cáncer mieloide incluye, por ejemplo, leucemia mieloide aguda o crónica.

Cuando se mencionen tumor, una enfermedad tumoral o un carcinoma o un cáncer, también se implican alternativamente o adicionalmente la metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otra localización, cualquiera sea la localización del tumor y/o metástasis.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en dosificaciones unitarias de aproximadamente 1-1000 mg de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, en algunas realizaciones aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de los mismos depende de la especie del sujeto, el peso corporal, edad y condición individual, el trastorno o enfermedad y la severidad del mismo que está siendo tratada. Un médico, clínico o veterinario de experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el proceso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos o preparaciones aisladas de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, en algunas realizaciones en soluciones acuosas, e *in vivo*, bien sea entéricamente, parenteralmente, de forma ventajosa por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o una solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg/kg, en algunas realizaciones entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

Las actividades de un compuesto de acuerdo con la presente invención pueden establecerse por los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo* bien descritos en la técnica, tales como el modelo de rata DSS tal como se describe en el Journal de Hypertension (2005) 23, 87, el modelo de sobrecarga de presión en ratón Circulation (1999) 84, 735, o por métodos delineados en el presente documento tales como el modelo GvH o el modelo de reducción de linfocitos periféricos.

La prueba para medir la actividad de la proteína quinasa D1 (PKD1) es una prueba de transferencia de resonancia por fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) utilizando la tecnología LANCE™ de PerkinElmer. En este caso, se utiliza un sintido-2 péptido biotinilado como sustrato en la reacción. La fosforilación de sustrato sintido-2 se detecta mediante un anticuerpo específico que reconoce el péptido fosforilado. Se conjuga un segundo fluoróforo, APC, a la estreptavidina que enlaza el péptido sintido-2 biotinilado. Para la detección, el fluoróforo de europio puede ser excitado con luz de 340 nm que emite entonces a 615 nm. Por lo tanto, cuando el anticuerpo secundario marcado con europio se enlaza sobre el péptido fosforilado, se pone en contacto cercano con el APC y excita este fluoróforo. La emisión APC es a 665 nm y la relación 665 nm:615 nm es una lectura de la actividad de PKD1.

Esta prueba se lleva a cabo con una enzima tipo silvestre de longitud completa que se expresa y purifica a partir de células Sf9 de insectos. El regulador de la reacción consiste de tris-HCl pH7.5 35mM, MgCl₂ 5 mM Tween-20 al 0.02%, ATP 20 μM, DTT 1 mM, y enzima PKD1 0.2 μg/mL. La reacción enzimática se inicia mediante la adición del sustrato del péptido sintido-2 2μM y la reacción se lleva a cabo durante 50 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante un regulador de detención/detección que consiste de EDTA 50 μM, 0,18 mg/mL de anticuerpo antifosfosintido-2 policlonal de conejo, IgG anticonejo marcada con europio 0,5 nM y APC conjugado con estreptavidina 10 nM. Después de una hora de incubación con el regulador de detención/detección, la reacción se lee en un lector Envision 2100 utilizando un protocolo dual LANCE™ Eu/APC. Como se describe más arriba, se determina una relación 665 nm: 615 nm para medir la fosforilación del sustrato y la actividad de la enzima. Los compuestos se prueban típicamente en una forma de respuesta a dosis de 11 puntos en triplicado para cada concentración utilizada. Se calculan los valores IC₅₀ utilizando un programa de software Activity Base (IDBS).

La prueba para medir la actividad de la proteína quinasa D2 (PKD2) es una prueba de transferencia de resonancia por fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) utilizando la tecnología LANCE™ PerkinElmer. En este caso, se utiliza un péptido sintido-2 biotinilado como sustrato en esta reacción. La fosforilación del sustrato sintido-2 se detecta mediante un anticuerpo específico que reconoce el péptido fosforilado. Se conjuga un segundo fluoróforo, APC, con estreptavidina que se enlaza al péptido sintido-2 biotinilado. Para la detección, el fluoróforo de europio puede excitarse con luz de 340 nm la cual emite entonces a 615 nm. Por lo tanto, cuando el anticuerpo secundario marcado con europio se enlaza al péptido fosforilado, se pone en contacto cercano con el APC y excita este fluoróforo. La emisión APC es a 665nm y la relación 665 nm:615 nm es una lectura de la actividad de PKD2.

Esta prueba se lleva a cabo con enzima tipo silvestre de longitud completa comprada en Invitrogen. El regulador de reacción consiste de Tris-HCl pH 7.5 35 mM, MgCl₂ 5 mM, Tween-20 0,02%, ATP 20 µM, DTT 1 mM y 0.2 µg/ml de enzima PKD2. La reacción enzimática se inicia mediante la adición del sustrato de péptido sintido-2 2 µM y la reacción se lleva a cabo durante 50 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante un regulador de detención/detección consistente de EDTA 50 mM, 0.18 mg/mL de anticuerpo antifosfo sintido-2 policlonal de conejo, IgG anticonejo marcada con europio 0.5 nM y APC conjugado estreptavidina 10 nM. Después de una hora de incubación con el regulador de detención/detección, la muestra se lee en un lector Envision 2100 utilizando un protocolo dual LANCE™ Eu/APC. Como se describe más arriba, se determina una relación 665 nm:615 nM para medir la fosforilación del sustrato y la actividad enzimática. Los compuestos se prueban típicamente en una forma de respuesta de adosificación de 11 puntos en triplicado para cada concentración usada. Se calculan los valores IC₅₀ utilizando un programa de software Activity Base (IDBS).

La prueba para medir la actividad de la proteína quinasa D3 (PKD3) es un ensayo de transferencia de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) utilizando la tecnología LANCE™ DE PerkinElmer. En este caso, se utiliza un péptido sintido-2 biotinilado como sustrato en la reacción. La fosforilación del sustrato de sintido-2 se detecta por un anticuerpo específico que reconoce el péptido fosforilado. Se conjuga un segundo fluoróforo, APC, a la estreptavidina que se enlaza al péptido sintido-2 biotinilado. Para su detección, el fluoróforo de europio puede ser excitado con luz de 340 nm la cual emite entonces a 615 nm. Por lo tanto, cuando el anticuerpo secundario marcado con europio se enlaza al péptido fosforilado, se pone en contacto cercano con el APC y excita este fluoróforo. La emisión de APC es a 665 nm y la relación 665 nm:615 nM es una lectura de la actividad de PKD3.

Este ensayo se lleva a cabo con una enzima tipo silvestre de longitud completa que se compra de Invitrogen. El regulador de reacción consiste de Tris-HCl pH 7.5 35 mM, MgCl₂ 5 mM, Tween-20 0.02%, ATP 20 µM, DTT 1 mM y 0.2 µg/ml de enzima PKD3. La reacción enzimática se inicia mediante la adición del sustrato de péptido sintido-2 2 µM y la reacción se lleva a cabo durante 50 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante un regulador de detención/detección consistente de EDTA 50 mM, 0.18 mg/mL de anticuerpo antifosfo sintido-2 policlonal de conejo, IgG anticonejo marcada con europio 0.5 nM y APC conjugado con estreptavidina 10 nM. Después de una hora de incubación con el regulador de detención/detección, la reacción se lee en un lector Envision 2100 utilizando un protocolo dual LANCE™ Eu/APC. Como se describió más arriba, se determina la relación 665 nm:615 nM para medir la fosforilación del sustrato y la actividad enzimática. Los compuestos se prueban típicamente en una forma de respuesta de dosis de 11 puntos en triplicado para cada concentración usada. Los valores IC₅₀ se calculan utilizando el programa de software Activity Base (IDBS).

La quinasa II (CaMKII) dependiente de calcio/calmodulina se activa por el enlazamiento de la calmodulina enlazado al calcio. Se ha establecido una prueba bioquímica en vitro utilizando la proximidad luminiscente amplificado homogénea o la tecnología AlphaScreen™ (PerkinElmer). Esta prueba utiliza gránulos "donadores" y "aceptores" que cuando se ponen en cercana proximidad y se excitan subsecuentemente, con láser, producen una señal de luz amplificada en el rango de 520-620 nm. En esta prueba, se enlaza un sustrato de péptido autocamtide-2 biotinilado para el CaMKII a las perlas donantes AlphaScreen recubiertas con estreptavidina. La fosforilación del sustrato se reconoce por un anticuerpo específico para el enlace del péptido autocamtide-2 fosforilado a los granos aceptores recubiertos con la proteína A. Por lo tanto, la fosforilación de la autocamtide-2 por CaMKII se reconocerá por el anticuerpo, pone al aceptor y al donador en cercana proximidad y produce una señal fuerte.

La prueba se lleva a cabo con la isoforma CaMKIIδ humana y calmodulina (Millipore Corp.). El regulador de la prueba consiste de HEPES 20 mM pH 7.2, MgCl₂ 10 mM, CaCl₂ 1 mM, BSA al 0.1%, ATP 30 µM y DTT 1 mM. La concentración final para CaMKIIδ y calmodulina es 0.78 ng/ml y 20 µg/ml, respectivamente. La reacción se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se detiene por la adición de la mezcla de detención/detección que se ha diluido a una concentración final cuando se añada la mezcla de reacción de HEPES 20 mM pH 7.2, BSA al 0.1%, EDTA 45 mM, dilución 3:1000 del anticuerpos fosfo Thr286 y 30 µg/ml de cada uno de las perlas donantes de estreptavidina AlphaScreen™ y perlas aceptoras recubiertas con proteína A (PerkinElmer). Después de la adición de la mezcla de detención/detección la reacción se incuba a temperatura ambiente en la oscuridad durante 3 horas. La reacción se lee entonces en un lector Envision (PerkinElmer). Los compuestos de pruebas se seleccionan típicamente en una respuesta de 10 dosis en incrementos semilogarítmicos con una concentración máxima de 30 µM.

Los compuestos de la invención se prueban en cuanto a su actividad sobre diferentes isotipos de PKC de acuerdo con el siguiente método. La prueba se lleva a cabo en una placa de microtitulación de 384 pozos con fondo claro blanca con superficie no enlazante. La mezcla de reacción (25 µl) contiene 1.5 µM de un sustrato aceptor tridecapeptido que imita la secuencia pseudo sustrato de PKC con el reemplazo Ala → Ser, ³³P-ATP 10 µM, Mg (NO₃)₂ 10 mM, CaCl₂ 0.2 mM, PKC a la concentración proteínica que varía de 25 a 400 ng/ml (dependiendo del isótopo usado), vesículos lipídicos (que contienen fosfatidilserina al 30% molar, DAG al 5% molar y fosfatidilcolina al 65% molar) hasta una concentración lipídica final de 0.5 mM, en regulador Tris-HCl 20 mM pH 7.4 + BSA al 0.1%. La incubación se lleva a cabo durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detiene añadiendo 50 µl de medio de detención (EDTA 100 mM, ATP 200 µM, Triton X-100 al 0.1%, 0.375 mg/pozo donde perlas de SPA recubiertas con estreptavidina en solución salina de fosfato sin Ca, Mg. Después de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente, la suspensión se rota durante 10 minutos a 300g. La radiactividad incorporada se mide en un

contador Trilux durante 1 minuto. La medición de IC₅₀ se lleva a cabo en una base de rutina incubando una dilución seriada del inhibidor a concentraciones que varían entre 1-1000 nM. Los valores IC₅₀ se calculan a partir de la gráfica por representación gráfica con el software XL fit®. PKCθ recombinante humano se utiliza para las condiciones de prueba como se describió más arriba. El PKCα humano recombinante se obtiene en Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de la prueba como se describe más arriba. El PKCβ recombinante humano se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones tal como se describe más arriba. El PKCδ recombinante humano se obtiene Oxford Biomedical Research y se usa bajo las condiciones de ensayo como se describe más arriba. El PKCε recombinante humano se obtiene Oxford Biomedical Research y se usa bajo las condiciones de ensayo como se describe más arriba. PKCη se obtiene de PanVera y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe más arriba.

La prueba de PKN-2 se lleva a cabo utilizando el servicio Upstate IC₅₀ Profiler Express™. En un volumen final de reacción de 25 µl, se incuban PKN-2 (5-10 µM) recombinante humana con Tris pH 7.5 50 mM, EGTA 0.1 mM, 0.1% de β-mercaptoetanol, undecapéptido 30 µM (AKRRRLSSLRA), acetato de magnesio 10 mM y γ-³³P-ATP (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, y concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla Mg/ATP. Después de incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción mediante la adición de 5 µL de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se siembran entonces 10 µL de la reacción en un paño de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y de hacer el conteo de centelleo.

La prueba de ROCK-II se hace usando el servicio Upstate IC₅₀ Profiler Express™. En un volumen de reacción final de 25 µl, se incuban ROCK-II (5-10 µM) recombinante humana con Tris pH 7.5 50 mM, EGTA 0.1 mM, KEAKEKRQEQUIAKRRRLSSLRASTSKSGGSQK 30 µM acetato de magnesio 10 mM y γ-³³P-ATP (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de Mg/ATP. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µL de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se siembran entonces 10 µL de la reacción sobre un paño de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en de ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y de realizar el conteo de centelleo.

La prueba de ROCK-II se hace usando el servicio Upstate IC₅₀ Profiler Express™. En un volumen de reacción final de 25 µl, se incuban ROCK-II (5-10 µM) recombinante humana con Tris pH 7.5 50 mM, EGTA 0.1 mM, KEAKEKRQEQUIAKRRRLSSLRASTSKSGGSQK 30 µM acetato de magnesio 10 mM y γ-³³P-ATP (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de Mg/ATP. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µL de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se siembran entonces 10 µL de la reacción sobre un paño de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en de ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y de realizar el conteo de centelleo.

La prueba de ROCK-II se hace usando el servicio Upstate IC₅₀ Profiler Express™. En un volumen de reacción final de 25 µl, se incuban ROCK-II (5-10 µM) recombinante humana con Tris pH 7.5 50 mM, EGTA 0.1 mM, KEAKEKRQEQUIAKRRRLSSLRASTSKSGGSQK 30 µM acetato de magnesio 10 mM y γ-³³P-ATP (actividad específica aproximadamente 500 cpm/pmol, concentración según se requiera). La reacción se inicia mediante la adición de la mezcla de Mg/ATP. Después de la incubación durante 40 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene mediante la adición de 5 µL de una solución de ácido fosfórico al 3%. Se siembran entonces 10 µL de la reacción sobre un paño de filtro P30 y se lava tres veces durante 5 minutos en de ácido fosfórico 75 mM y una vez en metanol antes de secar y de realizar el conteo de centelleo.

La prueba de de MARK2 se lleva a cabo con enzima comprada en Invitrogen. Se preparan las siguientes soluciones patrón para esta prueba. Se prepara un regulador MARK2 para la prueba a partir de Tris-HCl 25 mM, MgCl₂ 5 mM y DTT 1 mM. Se prepara un regulador de dilución de enzima 1.7x MARK2 a partir de Tris-HCl 42.5 mM (pH 7.4), DTT 1.7 mM, glicerol al 17%, Triton X-100 al 0.034% , y 1.7 mg/ml de BSA. Se prepara una solución 2x ATP a partir de ATP 400 µM diluida en regulador de reacción de quinasa. Se prepara un regulador de detención de 3x a partir de EDTA 25 mM en agua. Los compuestos de prueba se resuspenden en DMSO al 100% y se diluyen hasta 5x hasta la concentración de selección buscada en agua MilliQ para dar una concentración final de DMSO al 2.44%. El reactivo de ensayo 2X ATP se prepara a partir de ATP 400 µM en regulador de reacción de quinasa (2X). Se prepara un reactivo 3.33x MARK2/CHKtide mediante la adición de 3.33 pM de enzima MARK2 y CHKtide 5.3µM a un regulador de diluciones enzima MARK2 1.7X. En 1X Los reactivos de detección se diluyen en un regulador 1X Lance (18 µL por pozo) hasta las siguientes concentraciones:

Quinasa SA-APC	27.5 nM
Eu-cabra-anticonejo	1.1 nM
Anti fosfo-cdc25C	1.1 nM

La prueba se lleva a cabo con los siguientes reactivos necesarios en las siguientes etapas: 1) se añade 6 µL de mezcla de enzima MARK2 por pozo, 2) se dosifican 4 µL de la placa de compuesto de DMSO acuosa (2.44% DMSO) a la mezcla de reacción MARK2 y se incuban durante 10 minutos, 3) se añaden 10 µL de mezcla de reacción

MARK2 y se incuba durante 30 minutos, y 4) se detiene la reacción añadiendo 10 µL de regulador de detención de la reacción. El procedimiento de detección Lance se lleva a cabo como sigue: 1) se retiran 2µL de la prueba detenida MARK2 y se pasan a una Perkin Elmer Optiplate, 2) se añaden 18 µL de los reactivos de detección Lance, 3) se incuban en la oscuridad a temperatura ambiente durante 3 horas, y 4) se lee la placa utilizando la fusión.

Los compuestos se evalúan en la prueba de exportación nuclear HDAC5, una placa de 384 pozos que permite selección de alto rendimiento (HTS) para identificar moléculas pequeñas que bloquean la exportación nuclear dependiente del agonista de HDAC5. Esta prueba emplea la plataforma Cellomics High Content Imaging (Giuliano & Taylor 1998) y la proteína fluorescente verde codificadora de adenovirus (GFP) marcada HDAC5. Se infectan miocitos ventriculares de ratas neonatas (NRVMs) con el virus codificador de GFP-HDAC5 y se siembran sobre platos de 384 pozos recubiertos de gelatina. Las células se exponen al compuesto y se estimulan con una prostaglandina (PGF2α), lo cual es un potente estímulo para la exportación nuclear de HDAC5. Después de dos horas de estimulación, se fijan las células y se cuantifica la localización de GFP-HDAC5 utilizando el sistema de Cellomics, lo que proporciona una lectura de intensidad relativa de fluorescencia en el compartimento citoplasmático versus el nuclear.

Se lleva a cabo una reacción de linfocito alogénico mixto de dos vías (MLR) de acuerdo con procedimientos estándar (J. Immunol Methods, 1973, 2, 279 y Meo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39). Para resumir, las células de bazo de ratones CBA y BALB/c (1.6×10^5 células de cada cepa por pozo en una placas de microtitulación de cultivo de tejidos de fondo planos, 3.2×10^5 en total) se incuban en medio RPMI que contiene FCS al 10%, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin (Gibco BRL, Basilea, Suiza), 2-mercaptoetanol 50 µM (Fluka, Buchs, Suiza) y compuestos diluidos en serie. Se llevan a cabo siete etapas de dilución de tres veces cada una en duplicados por cada compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación se agrega 1 µCi de ^3H -timidina. Las células se recolectan después de un período de incubación adicional de cinco horas, y la ^3H -timidina incorporada se determina de acuerdo con procedimientos estándar. Los valores de fondo (control inferior) del MLR es la proliferación de las células Balb/c solas. Los controles inferiores se sustraen de todos los valores. Los controles superiores sin ninguna muestra se toman como 100% de proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición por muestra, y se determinan las concentraciones requeridas para un 50% de inhibición (valores IC_{50}).

Prueba de ensayo de proliferación celular en médula ósea. Se incuban células de médula ósea de ratones CBA (2.5×10^4 células por pozo en una placa de microtitulación de cultivo de tejidos de fondo plano) en 100 µL de medio RPMI que contiene FCS al 10%, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin (Gibco BRL, Basilea Suiza), 2-mercaptoetanol 50 µM (Fluka, Buchs, Suiza), medio WEHI-3 acondicionado (7.5% v/v) y medio L929 acondicionado (3% v/v) como fuente de factores de crecimiento y los compuestos diluidos en serie. Se llevan a cabo siete etapas de dilución de tres veces en duplicados por cada compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación se agrega 1 µCi de ^3H -timidina. Las células se recolectan después de un período adicional de cinco horas, y la ^3H -timidina incorporada se determina de acuerdo con procedimientos estándar. Los medios acondicionados se preparan como sigue. Las células WEHI-3 (ATCC TIB68) y las células L929 (ATCC CCL 1) se cultivan en medio de RPMI bajo confluencia durante 4 días y una semana, respectivamente. Las células se recolectan, resuspenden en los mismos matraces de cultivo en medio C 1% que contiene FCS al 1% (Schreier y Tess 1981) para células WEHI-3 y medio RPMI para células L929 y se incuban durante 2 días (WEHI-3) o una semana (L929). El sobrenadante se recolecta, se filtra a través de membrana de 0.2 µm y se almacena en alícuotas a -80°C. Los cultivos sin compuestos de prueba y sin los sobrenadantes de WEHI-3 y L929 se utilizan como valores de control inferior. Los valores de control inferior se sustraen de todos los valores. Los controles superiores sin muestra se toman como 100% de proliferación. Se calcula el porcentaje de inhibición para las muestras y se determinan los valores de inhibición al 50% (valores IC_{50}).

Los compuestos pueden evaluarse en el modelo de reducción de linfocitos periféricos. Las ratas se someten a una dosis oral individual bien sea de placebo (control) o compuesto en diferentes dosis. Se recolecta la sangre sublingual para el monitoreo hematológico antes de la administración del compuesto (línea base) y 2, 6, 8 y 24 horas después de la aplicación del compuesto. En este momento las ratas son anestesiadas con isoflurano (<200 µl) de la vena sublingual en tubos Eppendorf recubiertos con EDTA. Subsecuentemente, la sangre completa se somete a análisis hematológico utilizando un analizador de hematología automatizado para el conteo de los diferentes tipos de células sanguíneas y la medición de los diversos componentes sanguíneos. Esto incluye glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas y glóbulos blancos así como neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos.

Los compuestos pueden evaluarse en el modelo localizado injerto-versus- huésped (GvH). Se inyectan células de bazo (2×10^7) de ratas Wistar/F subcutáneamente en la almohadilla de la pierna derecha de las ratas híbridas (Wistar/F x Fischer 344) F1. La almohadilla izquierda se deja sin tratamiento. Los animales se tratan con los compuestos de prueba durante 4 días consecutivos (0-3). Los nódulos linfáticos popliteales se retiran en el día 7, y se determinan las diferencias de peso entre los dos nódulos linfáticos correspondientes. Los resultados se expresan como inhibición del agrandamiento del nódulo linfáticos (dado en porcentaje) comparando las diferencias de peso de los nódulos linfáticos en los grupos experimentales con la diferencia de peso entre los nódulos linfáticos correspondientes de un grupo de animales que no se han tratado con un compuesto de prueba.

Tabla 1 Actividad inhibidora de compuestos

#	Compuesto	PKD1 (nM)	PKD2 (nM)	PKD3 (nM)	HDAC (nM)
1	1-(3-hidroxipropilamino-3-(2-metilaminopiridin-4-il)- [2,6]-naftiridina	377	903	227	
2	1-Metilamino-3-(2-metilaminopiridin-4-il)- [2,6]-naftiridina	833	753	450	
3	Ciclohexil- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6] naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina	0.6	0.3	0.3	32
4	Fenil- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina	11	40	8	2
5	2-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6] naftiridin-1-ilamino]etanol	382	1372	339	
6	2-[3-(2-Isopropilaminopiridin-4-il)- [2,6] naftiridin-1-ilamino]etanol	156	497	120	
7	(3-Metoxifenil)- [4-(2-hidroxil)amina-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina	55	195	62	86
8	N-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6] naftiridin-1-il]-N',N'-dimetiletano-1,2-diamina	55	259	58	
9	N,N-Dimetil-N'-[3-(2-fenilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-etano-1,2-diamina	41	169	39	756
10	Amida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6] naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico	83	414	83	203
11	1-{4-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6] naftiridin-1-il]piperazin-1-il}etanona	186	137	23	
12	Ciclohexil-{4-[1-(4-dimetilaminometilpiperidin-1-il)- [2,6] naftiridin-3-il]piridin-2-il]amina	207	63	21	
13	Ciclohexil-{4-[1-(4-metilpiperazin-1-il)- [2,6] naftiridin-3-il]piridin-2-il]amina	2	14	1	206
14	[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6] naftiridin-1-il]pirrolidin-3-ilamina	1	6	1	36
15	[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6] naftiridin-1-il]piperidin-3-ilamina	14	102	19	605

(continuación)

#	Compuesto	PKD1 (nM)	PKD2 (nM)	PKD3 (nM)	HDAC (nM)
16	(2-hidroxietil)amida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperidina-4-carboxílico	2	11	2	60
17	Ciclopropilamida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperidina-4-carboxílico	2	14	3	88
18	etilamida del ácido 4-{3-[2-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperazin-1-carboxílico	20	127	30	534
19	Amida del ácido 1-{3-[2-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperidina-4-carboxílico	0.4	2	0.4	12
20	8-{3-[2-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-2,8-diaza-espiro[4.5] decan-1-ona	17	59	9	361
21	(2-Metoxietil)- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6] naftiridin-3-il)-piridin-2-il]amina	14	120	10	371

Abreviaturas

5

app	Aparente
ATP	adenosin 5'-trifosfato
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico
BOC	carboxi butilo terciario
Br	Ancho
BSA	albúmina de suero bovino
d	Doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	Diclorometano
DIEA	Dietilisopropilamina
DME	1,4-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

DMSO	Dimetilsulfóxido
DTT	Ditiotreitol
EDTA	ácido etilendiamino tetraacético
ESI	ionización por electroaspersión
EtOAc	acetato de etilo
FCC	cromatografía de columna instantánea
h	hora(s)
HBTU	1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazoliohexafluorofosfato(1-) 3-óxido
HOBt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
IR	Espectroscopía infrarroja
LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
MeOH	metanol
MS	Espectrometría de masas
MW	microondas
m	multiplete
min	minutos
mL	mililitro(s)
m/z	relación masa a carga
NMR	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinfosfonio
rac	racémico
rt	Temperatura ambiente
s	singlete
t	triplete
TFA	ácido trifluoroacético

THF Tetrahidrofurano

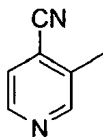
Tris·HCl clorhidrato de aminotris(hidroximetil)metano

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben considerarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida. En algunas realizaciones entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materias de partida se confirman por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas son las convencionales en la técnica. Los compuestos de los siguientes ejemplos han mostrado valores de IC₅₀ en el rango de aproximadamente 0.1 nM hasta aproximadamente 1000.00 nM para PKD y otras enzimas. Los compuestos en los siguientes ejemplos han mostrado valores de IC₅₀ en el rango de aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 1000.00 nM para CaMKII. Los compuestos de los siguientes ejemplos han mostrado tener valores de IC₅₀ en el rango de aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 1000.00 nM para PKN. Los compuestos de los siguientes ejemplos han mostrado tener valores de IC₅₀ en el rango de aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 1000.00 nM para ROCK. Los compuestos de los siguientes ejemplos han mostrado tener valores de IC₅₀ en el rango de aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 1000.00 nM para CDK9.

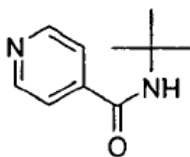
Ejemplo 1

A. 3-Metil-isonicotinonitrilo.



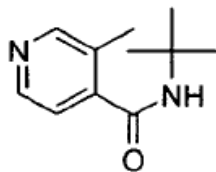
A 1-óxido de 3-metil-piridina (15.90 g, 150 mmol) se agrega dimetilsulfato a 0°C durante 30 min. (15.60 mL). La mezcla de reacción resultante se agita durante la noche a 40°C. Se agrega una solución de KCN (10.75 g, 165 mmol) en una mezcla de EtOH/agua 1:1 (120 ml) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a 40°C. La mezcla de reacción se concentra in vacuo y el residuo se somete a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna instantánea (sílica gel, ciclohexano/EtOAc 85:15) produce el compuesto del título en forma de cristales de color naranja (6.00 g, 50.80 mmol, 34%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

B. N-t-Butilisonicotinamida.



Se agrega ácido isonicotínico (10 g, 80.4 mmol) a un matraz de 750 ml de 5 bocas equipado con un agitador superior, un termómetro interno y suministro de nitrógeno. Se agrega diclorometano (300 ml) y la suspensión se enfría a 0°C. Se agrega trietilamina (17.6 ml, 121 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 0°C tiempo en el cual se disuelve el material de partida. A la solución clara, se agrega cloroformato de etilo (9.5 ml, 98.1 mmol) gota a gota durante 25 minutos manteniendo una temperatura bajo 0°C. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos. Se agrega tert-Butilamina (10.4 ml, 96.5 mmol) lentamente a la mezcla de reacción a 0°C y la solución se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua (100 ml) y se separa la capa de diclorometano. La fase orgánica se lava con HCl 1 M (100 ml) y la fase acuosa, que contiene el producto, se neutraliza a pH 9 con solución de NaOH. La fase acuosa se lava dos veces con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran in vacuo para dar un sólido de color amarillo pálido (9.8 g, 68.4 %). MS (ESI) m/z 179 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (s, 2 H), 8.02 (br s, 1H), 7.70 (s, 2 H), 1.37 (s, 9 H).

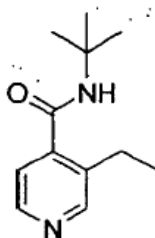
C. N- t-Butil-3-metilisonicotinamida.



A la solución de 3-metil-isonicotinonitrilo (18.90 g, 159.92 mmol) en DCM (50 mL) se añade t-BuOAc (72.63 ml, 538.84 mmol), seguido por H₂SO₄ concentrado (12.32 ml, 874.46 mmol). La reacción se agita durante 8 horas a temperatura ambiente, luego se diluye con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y DCM (50 mL). La capa orgánica se lava con H₂O, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se evapora bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanco (29.30 g, 152.44 mmol, 95%).

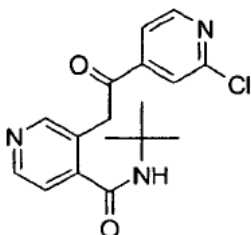
Alternativamente, se prepara el compuesto del título a partir de *N*-*t*-butilisonicotinamida. Se agrega *N*-*t*-butilisonicotinamida (9 g, 50.5 mmol) a un matraz de 750 ml 5 de cinco bocas equipado con un agitador superior, termómetro interno y suministro de nitrógeno. Se agrega tetrahidrofurano (225 mL) y la solución clara se enfría a -75°C. Se agrega solución de *n*-butillitio 1.6 M en hexano (69 ml, 110 mmol) durante 40 minutos manteniendo una temperatura por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se agita a -70°C durante 1 hora. Se agrega yoduro de metilo (3.5 ml, 55 mmol) manteniendo una temperatura por debajo de -70°C. La solución se agita a -75°C durante 30 minutos y luego se deja calentar hasta temperatura ambiente y agitación durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se agrega una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla de reacción se diluye con agua (150 ml) y acetato de etilo (150 ml) y se separa la capa orgánica. La fase acuosa se lava con acetato de etilo (150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (100 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran in vacuo para dar un sólido amarillo pálido. El sólido de color amarillo se tritura primero con hexano (30 ml) y luego se recristaliza con *tert*-butilmetiléter (20 ml) para dar un sólido de color amarillo pálido (5.1 g, 53.1 %). MS (ESI) *m/z* 193 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45 (dd, *J* = 8, 4 Hz, 2 H), 7.17 (d, *K* = 8 Hz, 1H), 5.60 (br s, 1H), 2.39 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H).

D. *N*-*t*-Butil-3-etilisonicotinamida.



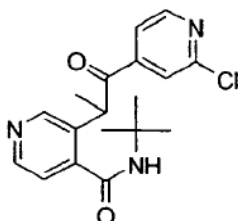
A partir de la *N*-*t*-butil-3-metilisonicotinamida del Ejemplo 1C anterior, se prepara el compuesto del título. Se agrega *n*-butilo litio (solución 1.6 M en hexanos, 14.96 ml, 23.94 mmol) con agitación magnética vigorosa a una solución de *N*-*tert*-butil-3-metil-isonicotinamida (2.19 g, 11.4 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) enfriado en un baño de hielo/acetona para dar una solución rojiza con un precipitado blanco. Se agrega tetrahidrofurano adicional (10 ml) durante 30 minutos para promover la agitación. Después de 75 minutos adicionales, se agrega yoduro de metilo (782 µl, 12.54 mmol) a la mezcla de reacción agitada. El color rojo cambia a un amarillo sucio en esta mezcla de reacción heterogénea. La reacción se detiene con cloruro de amonio (1.92 g, 35.91 mmol) en agua (125 ml). La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (4 x 75 ml). Los extractos de acetato de etilo combinados se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y evaporan para dar 2.76 g de un aceite amarillo. El aceite se somete a cromatografía dos veces sobre columna de sílica gel con 120 g RediSep con un gradiente de 20% de acetona/cloruro de metileno hasta 40% durante 20 minutos para dar 646.3 mg (27% de rendimiento) del compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.05 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 2.80 (q, *J* = 7.58 Hz, 2 H), 1.48 (s, 9 H), 1.27 (t, *J* = 7.58 Hz, 3 H).

E. *N*-*t*-Butil-3-(2-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoetil)isonicotinamida.



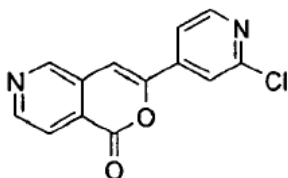
A una solución de N-t-butil-3-metilisonicotinamida del Ejemplo 1C anterior (10.40 g, 51.40 mmol) en THF (220 ml) se añade n-BuLi (69.0 ml, 110 mmol, 1.6 M en hexanos) a -78°C bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a -78°C, obteniéndose una suspensión de color rojo oscuro, y luego se agrega éster metílico del ácido 2-cloroisonicotínico (9.5 g, 54.8 mmol) gota a gota, en forma de solución en THF (20 ml). Se continúa la agitación de la solución de color amarillo claro durante 2 horas a -78°C. La reacción se detiene a -78°C mediante la adición de 150 mL de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La suspensión de color blanco pálido se extrae dos veces con EtOAc y se lava con solución acuosa saturada de NaCl: MS (ESI) *m/z* 332.8 (M+1).

F. N-t-Butil-3-[2-(2-cloropiridin-4-il)-1-metil-2-oxoetil]isonicotinamida.



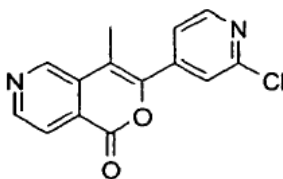
Se prepara a partir del Ejemplo 1D por analogía con el Ejemplo 1E. MS (ESI) *m/z* 346.1 (M+1).

G. 3-(2-Cloropiridin-4-il)-1 H-pirano[4,3-c]piridin-1-ona.



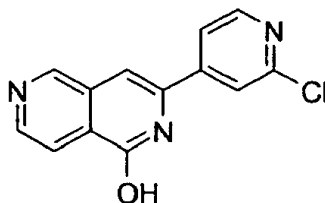
La N-t-butil-3-(2-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoetil)isonicotinamida cruda del Ejemplo 1E anterior (6.83 g, 20.46 mmol) se suspende en ácido acético y se calienta a 100°C durante la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se evapora bajo presión reducida. Al residuo se añade H₂O y el producto se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y luego se concentra. El sólido se tritura con Et₂O para dar un sólido blancuzco (60%): MS (ESI) *m/z* 259.7 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H).

H. 3-(2-Cloropiridin-4-il)-1 H-4-metilpirano[4,3-c]piridin-1-ona.



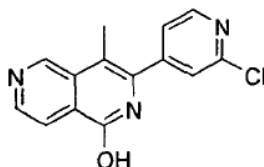
Se prepara a partir del Ejemplo 1F por analogía con el Ejemplo 1G. MS (ESI) *m/z* 273.2 (M+1).

I. 3-(2-Cloropiridin-4-il)-2,6-naftiridin-1-ol.



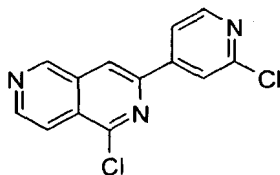
La 3-(2-cloropiridin-4-il)-1 H-pirano[4,3-c]piridin-1-ona (1.66 g, 6.41 mmol) se suspende en EtOH (35 ml) y se agrega NH₄OH al 28,5% (26 mL) a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se evapora entonces el solvente y el residuo se seca bajo presión reducida a 45°C durante 30 minutos para proporcionar un sólido blanco. El producto crudo se suspende en EtOH (35 ml), se agrega HCl 4 N (8.7 ml) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se filtra y el sólido obtenido se seca bajo alto vacío (1.50 g, 91%): MS (ESI) *m/z* 257.7 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H).

J. 3-(2-Cloropiridin-4-il)-4-metil-2,6-naftiridin-1-ol.



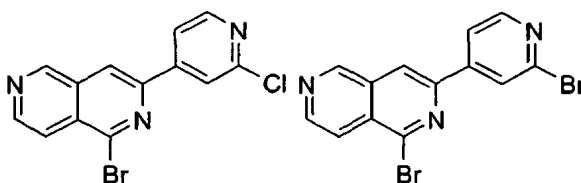
Se prepara a partir del Ejemplo 1H por analogía con el Ejemplo 1I: MS (ESI) *m/z* 272.2 (M+1).

K. 1-Cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)-2,6-naftiridina.



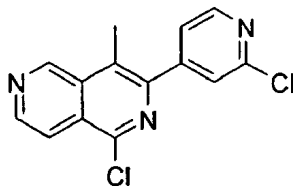
Una mezcla de 3-(2-cloropiridin-4-il)-2,6-naftiridin-1-ol (1.29 g, 5.02 mmol), POCl₃ (35 mL) y cloruro de tetrametiloamonio (2.6 g, 23.72 mmol) se somete a reflujo a 110°C durante 36 horas. Luego se elimina el POCl₃ por destilación y se agrega cuidadosamente K₂CO₃ al 10% enfriado en hielo. Esta mezcla se extrae entonces con EtOAc, se lava con agua, salmuera y luego se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo crudo se lava con metanol frío metanol (5 L) para dar un sólido color marrón verdoso (1.05 g, 3.80 mmol, 76%): MS (ESI) *m/z* 277.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H).

L. 1-Bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)-2,6-naftiridina y 1-Bromo-3-(2-bromopiridin-4-il)-2,6-naftiridina.



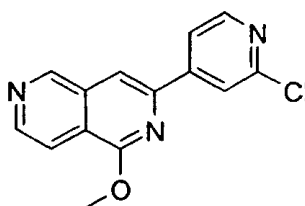
Por analogía con el Ejemplo 1K más arriba, el producto del Ejemplo 1I puede ser tratado con POBr₃ para dar una mezcla de los compuestos del título.

M. 1-Cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)-4-metil- [2,6]-naftiridina.



Se prepara a partir del Ejemplo 1J por analogía con el Ejemplo 1 K: MS (ESI) m/z 290.2 (M+1).

N. 3-(2-Cloropiridin-4-il)-1-metoxi-[2,6]naftiridina.

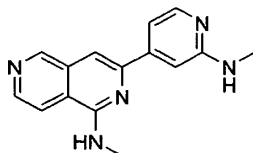


5

A una solución de 1-cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridina (0.91 g, 3.3 mmol) en metanol (20 mL) se agrega metóxido de sodio (0.27 g, 5 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas y se enfría hasta temperatura ambiente. Los volátiles son eliminados por evaporación rotativa y el residuo se somete a partición entre agua y DCM. La fase acuosa se separa y se extrae dos veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, antes de secarse (Na_2SO_4), filtrarse y concentrarse in vacuo, y someterse a cromatografía sobre sílica gel para dar un sólido de color amarillo brillante (0.80g, 89%): MS (ESI) m/z 272.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.3 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 4.28 (s, 3 H).

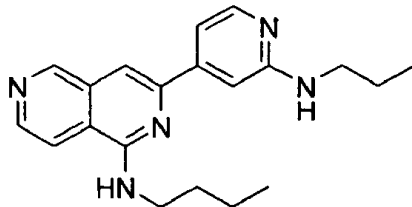
Ejemplo 2

A. 1-Metilamino-3-(2-metilaminopiridin-4-il)- [2,6]-naftiridina.



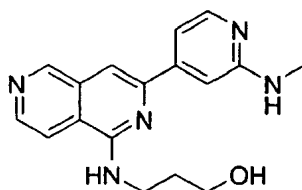
El dihalógeno del Ejemplo 1 L más arriba se trata con una solución al 33% de metilamina en EtOH en un autoclave a 130°C durante la noche para dar el compuesto del título: MS (ESI) m/z 266.4 (M+1).

B. 1-n-Butilamino-3-(2- n-butilaminopiridin-4-il)- [2,6]-naftiridina.



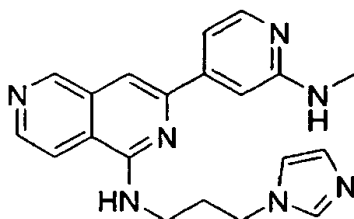
Por analogía con el método descrito en el Ejemplo 2A, el dihalógeno del ejemplo 1L más arriba se trata con n-butilamina pura en un autoclave a 130 °C durante la noche para dar el compuesto del título: MS (ESI) m/z 350.5 (M+1).

C. 1-(3-Hidroxipropilamino)-3-(2-metilaminopiridin-4-il)- [2,6]-naftiridina.



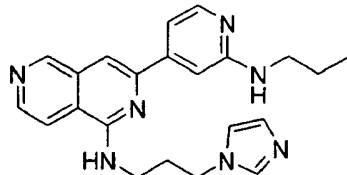
El tratamiento del dihalógeno del ejemplo 1L con 3-hidroxipropilamina en THF a 45 °C por 3 h seguido por tratamiento con metilamina en un autoclave genera el compuesto del título: MS (ESI) m/z 310.4 (M+1).

5 D. (3-Imidazol-1-il-propil)- [3-(2-metilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-amina.



10 Por analogía con el Ejemplo 2C, el tratamiento del dihalógeno del ejemplo 1 L con 3-imidazol-1-ilpropilamina en THF a 45 °C por 3 h seguido por tratamiento con metilamina en un autoclave genera el compuesto del título: MS (ESI) m/z 360.5 (M+1).

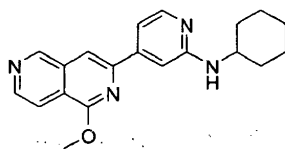
E. (3-Imidazol-1-il-propil)- [3-(2- n-butilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-amina.



15 Por analogía con el Ejemplo 2C, el tratamiento del dihalógeno del ejemplo 1L con 3-imidazol-1-ilpropilamina en THF a 45 °C por 3 h seguido por tratamiento del producto con n-butilamina en un autoclave genera el compuesto del título: MS(ESI) m/z 402.5 (M+1).

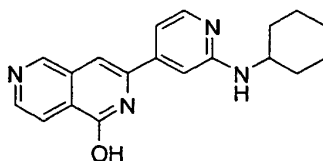
Ejemplo 3

20 A. Ciclohexil- [4-(1-metoxi-[2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]amina.



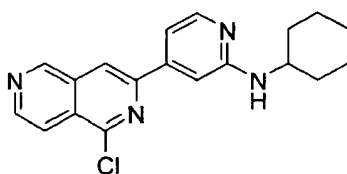
25 Una mezcla de cloropiridina Ejemplo 1N (0.72 g, 2.70 mmol), ciclohexilamina (0.61 ml, 5.30 mmol), acetato de paladio (II) (30 mg, 5% mol), y BINAP (83 mg, 5% mol) en tolueno (20 ml) se desgasifica con N₂ buebujeante. Se agrega una solución de hidróxido de potasio (1 M en THF, 6.6 ml, 6.6 mmol) y la mezcla se calienta a 100 °C durante la noche, y luego se enfría hasta temperatura ambiente y se detiene mediante NH₄Cl acuoso. La mezcla de reacción se extrae tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran y concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título (0.52 g, 59 %): MS (ESI) m/z 335.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.3 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.6 (br s, 1H), 4.3 (s, 3 H), 3.7 (m, 1H), 2.2 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.7 (m, 1H), 1.4 (m, 2 H), 1.3 (m, 3 H).

B. 3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-ol.



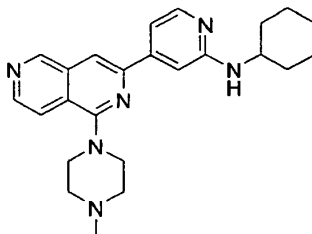
A una solución de la metoxinaftiridina del Ejemplo 3A (0.43 g, 1.29 mmol) en alcohol t-butílico húmedo (10 ml) se agrega t-butoxido de potasio (1 M en THF, 6.4 ml, 6.4 mmol) y la mezcla se calienta a 100°C durante la noche. Después se eliminan los volátiles por evaporación, el residuo se suspende en el agua, se ajusta el pH a 7, y el sólido resultante se filtra y se seca con aire. El sólido crudo (406 mg, 94%) es puro por LCMS y se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: MS (ESI) m/z 321.3 (M+1).

C. [4-(1-Cloro-[2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]ciclohexilamina.



Se calienta una mezcla de la naftiridinona del Ejemplo 3B anterior (360 mg, 1.1 mmol) y cloruro de tetrametilamonio (100 mg) en POCl₃ (15 ml) a 110°C durante la noche. Los volátiles se eliminan por evaporación y el residuo se trata con hielo, se basifica con NaOH 1N y se extrae con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran. El residuo se somete a cromatografía sobre sílica gel para dar el producto (260 mg, 68%): MS (ESI) m/z 339.2 (M+1).

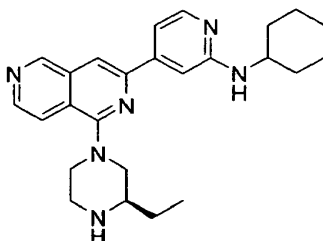
D. Ciclohexil-{4-[1-(4-metilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]piridin-2-il}amina.



Se calienta una mezcla de la cloronaftiridina del Ejemplo 3C (34 mg, 0.1 mmol) y 1-metilpiperazina (0.033 ml, 0.3 mmol) en 2-metoxietanol (4 ml) en microondas a 200°C durante 30 minutos. La reacción se vierte entonces sobre un cartucho de extracción en fase sólida (SPE) que contiene un intercambiador catiónico fuerte (SCX) como medio (2 g). Después de lavar con MeOH (10 ml), el producto se eluye con EtOAc-MeOH-Et₃N 20:2:1. El eluyente se concentra in vacuo y el residuo se somete a cromatografía sobre sílica gel para dar el producto (40 mg, 99%): MS (ESI) m/z 403.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 4.8 (br s, 1H), 3.6 (br s, 5H), 2.8 (br s, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.3 (m, 3H).

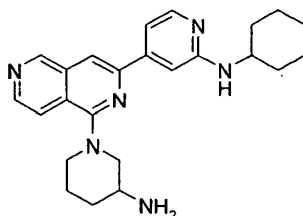
Los siguientes compuestos se preparan a partir del Ejemplo 3C por un método similar.

E. Ciclohexil-{4-[1-((R)-3-etilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}amina.



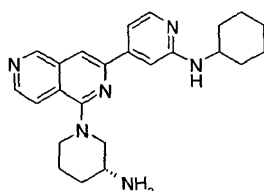
MS (ESI) m/z 417.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 4.8 (d, 1H), 3.9 (t, 2 H), 3.7 (br s, 1H), 3.2 (m, 2 H), 3.0 (m, 1H), 2.8 (dd, 1H), 2.1 (m, 2 H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.5 (m, 2 H), 1.4 (q, 2 H), 1.3 (m, 3 H), 1.0 (t, 3 H).

5 **F. {4-[1-(3-Aminopiperidin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}ciclohexilamina.**



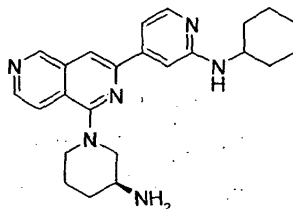
MS (ESI) m/z 403.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.2 (m, 2 H), 5.0 (br s, 1H), 3.9 - 3.6 (m, 3 H), 3.2 (m, 2 H), 3.1 (dd, 1 H), 2.1 -1.2 (m, 14 H).

10 **G. {4-[1-((R)-3-Aminopiperidin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}ciclohexilamina.**



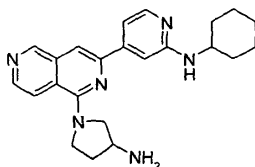
MS (ESI) m/z 403.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.2 (m, 2 H), 4.7 (br s, 1H), 3.9 - 3.6 (m, 3 H), 3.2 (m, 2 H), 3.0 (dd, 1H), 2.1 (m, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.5 (m, 3 H), 1.3 (m, 4 H).

15 **H. {4-[1-((S)-3-Aminopiperidin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}ciclohexilamina.**



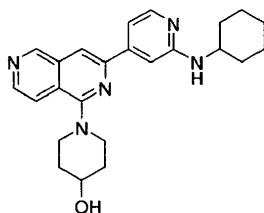
MS (ESI) m/z 403.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.2 (m, 2 H), 4.7 (br s, 1H), 3.9 - 3.6 (m, 3 H), 3.2 (m, 2 H), 3.0 (dd, 1H), 2.1 (m, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 1.7 (m, 2 H), 1.5 (m, 3 H), 1.3 (m, 4 H).

20 **I. {4-[1-(3-Aminopirrolidin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}-ciclohexilamina.**



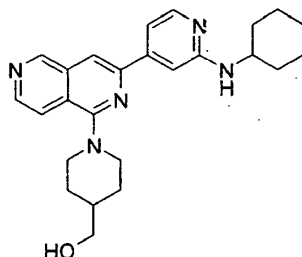
MS (ESI) m/z 389.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.2 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.2 (m, 2 H), 4.8 (br s, 1H), 4.2 (m, 2 H), 4.0 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 2 H), 2.2 -1.2 (m, 12 H).

25 **J. 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidin-4-ol.**



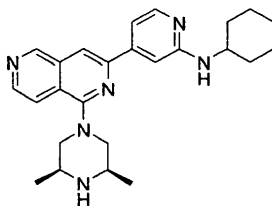
MS (ESI) m/z 404.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 5.6 (br s, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.9 (m, 2 H), 3.6 (m, 1H), 3.4 (m, 2 H), 2.1-1.2 (m, 14 H).

5 **K. {1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidin-4-il}metanol.**



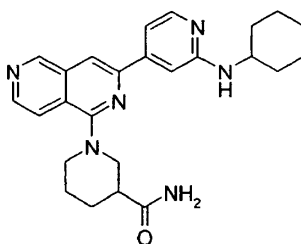
MS (ESI) m/z 418.4 (M+1).

L. Ciclohexil-{4-[1-((cis-3,5-dimetil-piperazin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il)}amina.



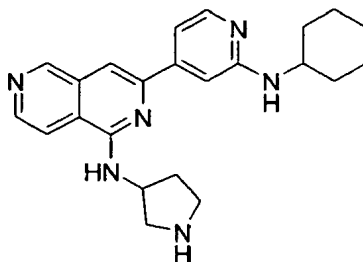
10 MS (ESI) m/z 417.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 9.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.2 (m, 2 H), 4.7 (br s, 1H), 3.9 (d, 2 H), 3.7 (br s, 5 H), 3.3 (br s, 2 H), 2.7 (t, 2 H), 2.1 (m, 2 H), 1.8 - 1.1 (m, 8 H), 1.2 (d, 6 H).

15 **M. Amida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-3-carboxílico**



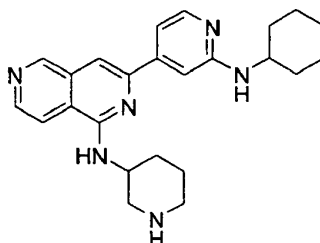
MS (ESI) m/z 431.5 (M+1).

N. [3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]pirrolidin-3-ilamina.



MS (ESI) m/z 389.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.2 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.3 (d, 1H), 5.0 (br s, 1H), 4.7 (d, 1H), 3.7 (br s, 1H), 3.4 (m, 2 H), 3.2 (m, 1H), 2.4 (m, 2 H), 2.2 (m, 1H), 1.8 (m, 2 H), 1.7 (m, 1H), 1.5 (m, 2 H), 1.3 (m, 3 H).

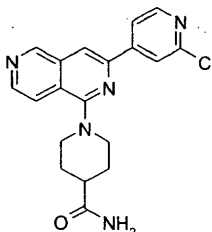
O. [3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidin-3-ilamina.



MS (ESI) m/z 403.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.2 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.2 (br s, 1H), 5.0 (br s, 1H), 4.7 (br s, 1H), 3.7 (br s, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.0 (m, 2 H), 2.2 - 1.2 (m, 14 H).

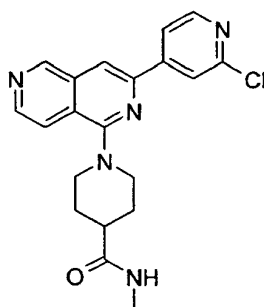
Ejemplo 4

A. Amida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



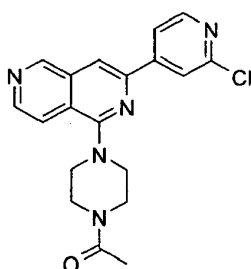
A una suspensión de 1-cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)-2,6-naftiridina del Ejemplo 1K (200 mg, 0.72 mmol) en etanol anhidro (2.4 ml) en un vial sellable se añade trietilamina (0.32 mL, 2.3 mmol), seguido por isonipecotamida (120 mg, 0.90 mmol). El vial recibe flujo de nitrógeno y luego se sella. La reacción se calienta a 100°C en un baño de aceite durante 16 horas. La mezcla heterogénea se enfría hasta temperatura ambiente, luego se filtra. El filtrado se lava con etanol y se seca bajo alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón amarillento (230 mg, 87%): MS (ESI) m/z 368.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 4.05 (d, J = 12.6 Hz, 2 H), 3.09 (m, 2 H), 2.43 (m, 1H), 1.91 (br m, 4 H).

B. Metilamida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico acid.



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1 K y N-metilisonipecotamida: MS (ESI) m/z 382.1 (M+1).

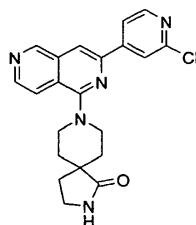
C. 1-{4-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperazin-1-il}etanona.



5

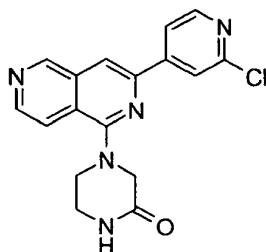
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1 K y N-acetilpiperazina: MS (ESI) m/z 368.1 (M+1).

D. 8-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.



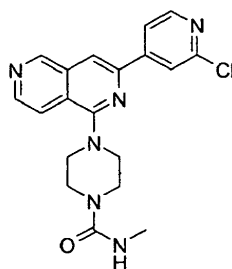
- 10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona: MS (ESI) m/z 394.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 2 H), 5.54 (br. s., 1H), 4.08 - 3.99 (m, 2 H), 3.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.34 - 3.23 (m, 2 H), 2.36 - 2.26 (m, 2 H), 2.22 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 1.72 (d, $J = 13.4$ Hz, 2 H).

15 **E. 4-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperazin-2-ona.**



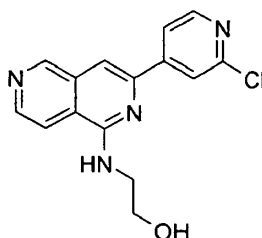
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona: y piperazin-2-ona: MS (ESI) m/z 340.1 (M+1).

20 **F. Metilamida del ácido 4-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-carboxílico**



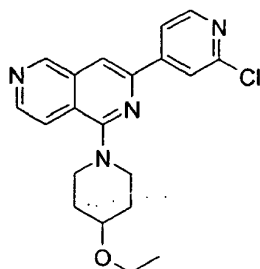
5 La metil amida del ácido piperazin-1-carboxílico que se usa en esta síntesis se prepara como se describe en la siguiente referencia: Zhao, Matthew; Yin, Jingjun; Huffman, Mark A.; McNamara, James M.; Tetrahedron (2006), 62(6), 1110-1115. El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y metila mida del ácido piperazin-1-carboxílico por analogía con el método delineado en el Ejemplo 4A: MS (ESI) m/z 382.9 (M+1).

G. 2-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-ilamino]etanol.



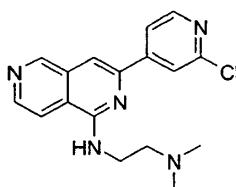
10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1 K y etanolamina: MS (ESI) m/z 301.1 (M+1).

H. 3-(2-Cloropiridin-4-il)-1-(4-etoxipiperidin-1-il)- [2,6]-naftiridina.



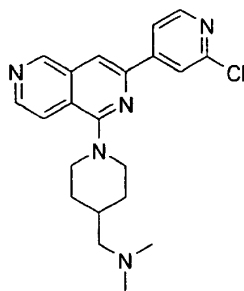
15 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y 4-etoxipiperadina: MS (ESI) m/z 369.2 (M+1).

I. N'-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]- N, N-dimetiletano-1,2-diamina.



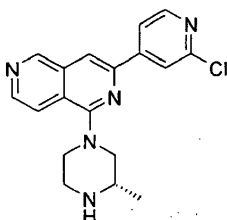
20 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y N, N-dimetiletano-1,2-diamina por analogía con el método delineado en el Ejemplo 4A: MS (ESI) m/z 328.2 (M+1).

J. {1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidin-4-ilmetil}-dimetilamina.



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y dimetilpiperidin-4-ilmetilamina: MS (ESI) m/z 482.1 (M+1).

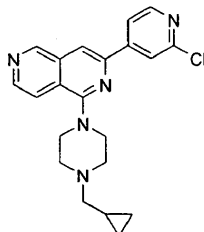
5 **K. 3-(2-Cloropiridin-4-il)-1-(S)-3-metilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridina.**



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y (S)-2-metilpiperazina por analogía con el método delineado en el Ejemplo 4A: MS (ESI) m/z 340.1 (M+1).

10

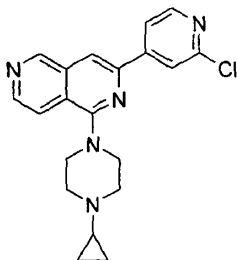
L. 3-(2-Cloropiridin-4-il)-1-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridina.



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y ciclopropilmetilpiperazina por analogía con el método delineado en el Ejemplo 4A: MS (ESI) m/z 380.3 (M+1).

15

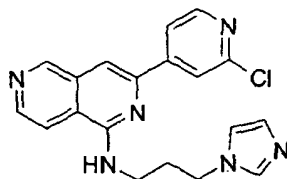
M. 3-(2-Cloropiridin-4-il)-1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridina.



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y ciclopropilpiperazina por analogía con el método delineado en el Ejemplo 4A: MS (ESI) m/z 366.3 (M+1).

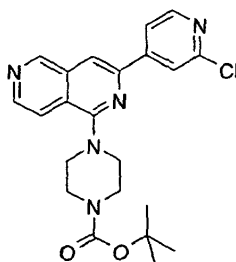
20

N. [3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il)-(3-imidazol-1-ilpropy)amina.



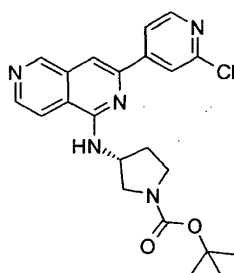
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y 3-imidazol-1-ilpropilamina por analogía con el método delineado en el Ejemplo 4A: MS (ESI) m/z 365.2 (M+1).

5 **O. tert-butil éster del ácido 4-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperazin-1-carboxílico**

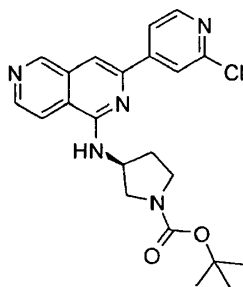


10 A una suspensión de 1-cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridina (2.00 g, 7.20 mmol) en etanol anhidro (24 ml) en un recipiente a presión seco se agrega trietilamina (3.20 mL, 23 mmol), seguido por éster t-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (1.70 g, 9.10 mmol). El recipiente se lava con nitrógeno y luego se sella. La suspensión se calienta en un baño de aceite a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción de color marrón oscuro casi homogénea se enfría a temperatura ambiente, luego se concentra in vacuo. El residuo se diluye con diclorometano y agua. Las capas se agitan y se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y concentran. El material se purifica por cromatografía en sílica gel (120 g SiO₂, gradiente 0 → 2.5% metanol/diclorometano) para producir un sólido de color amarillo marrón el cual se somete a reflujo en 60 ml de éter dietílico. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra para proveer el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2.2 g, 71 %). MS (ESI) m/z 426.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 9.39 (d, J = 0.76 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 5.3, 0.51 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 1.5, 0.76 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.64 (br m, 4 H), 3.52 (m, 4 H), 1.45 (s, 9 H).

20 **P. tert-butil éster del ácido (R)-3-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-ilamino]pirrolidina-1-carboxílico**

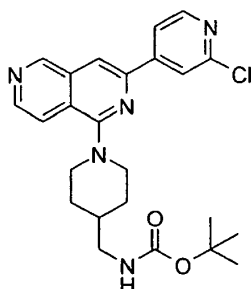


25 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y tert-butil éster del ácido (R)-3-aminopirrolidina-1-carboxílico por analogía con el método delineado en el Ejemplo 40: MS (ESI) m/z 426.3 (M+1).
Q. tert-butil éster del ácido (S)-3-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-ilamino]pirrolidina-1-carboxílico



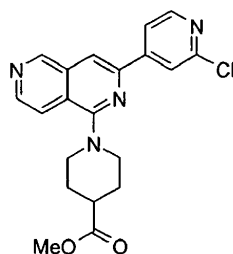
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y tert-butil éster del ácido (S)-3-aminopirrolidina-1-carboxílico por analogía con el método delineado en el Ejemplo 40: MS (ESI) m/z 426.2 (M+1).

5 **R. tert-butil éster del ácido {1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidin-4-ilmetil}carbámico.**



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 1K y tert-butil éster del ácido piperidin-4-ilmetil-carbámico por analogía con el método delineado en el Ejemplo 40: MS (ESI) m/z 454.3 (M+1).

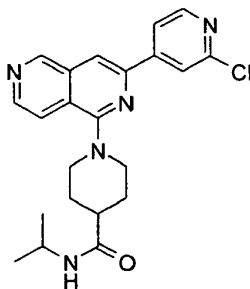
10 **S. Metil éster del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico**



Una solución de 1-cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridina del Ejemplo 1K (1.0 g, 3.62 mmol), Et₃N (1.50 mL, 10.9 mmol), isonipecotato de metilo (0.74 ml, 5.43 mmol) y DMSO (4 ml) se calienta a 80°C durante 3 horas. En ese momento la solución se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se forma una pasta con 15 ml de agua. La mezcla se vierte entonces sobre 200 ml de agua con hielo. Después de 10 minutos, se recoge el sólido por filtración. El sólido se seca bajo vacío entonces para dar (1.25 g) éster metílico del ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico en forma de un sólido color marrón: MS (ESI) m/z 383.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.27 - 3.14 (m, 2 H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.23 - 2.01 (m, 4 H).

Ejemplo 5

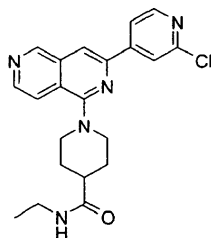
A. Isopropilamida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



Una solución del éster metílico del ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico Ejemplo 4S (2.65 g, 6.93 mmol), THF (30 mL), y H₂O (10 mL) recibe la adición de LiOH·H₂O (1.45 g, 34.6 mmol). Después de 20 minutos se agregan 30 mL de THF. Después de 5 horas, la reacción se completa y se analiza por LCMS. En ese punto, se agrega HCl 1 M en Et₂O (35 mL). La mezcla se agita durante 10 minutos y luego se concentra in vacuo. El residuo se convierte en una forma azeotrópica con tolueno (3 X 150 mL) para dar el ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico. El ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico se pone en DMF (60 mL) y DIEA (5.75 mL, 34.60 mmol), *i*PrNH₂ (2.9 mL, 34.6 mmol), PyBOP (10.80 g, 20.80 mmol), y HOBT (0.94 g, 6.93 mmol) que se añaden en secuencia. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas punto en el cual se concentra in vacuo. El residuo luego se toma en DCM (500 mL) y H₂O (500 mL). Las capas se mezclan y luego se separan. La capa acuosa se extrae adicionalmente con DCM (2 X 500 mL) y cada capa orgánica se lava con una alícuota de H₂O (500 mL). Las capas orgánicas combinadas luego se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran. El residuo se agita con EtOAc caliente (50 mL) y luego se filtra. El filtrado se lava entonces varias veces con EtOAc frío para dar la isopropilamida del ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico en forma de un sólido blanco: MS (ESI) *m/z* 410.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (s, ¹H), 8.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 8.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 13.1 Hz, 2 H), 3.94 - 3.79 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 2 H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 4 H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H).

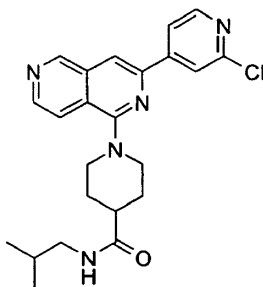
Los siguientes compuestos pueden prepararse por un método similar

B. Etilamida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) *m/z* 396.0 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.26 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 2 H), 3.30 - 3.22 (m, 2 H), 3.22 - 3.11 (m, 2 H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 2 H), 2.02 - 1.93 (m, 2 H), 1.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H).

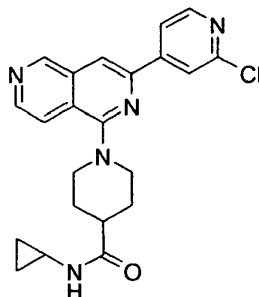
C. Isobutilamida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) *m/z* 424.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.63 - 5.48 (m,

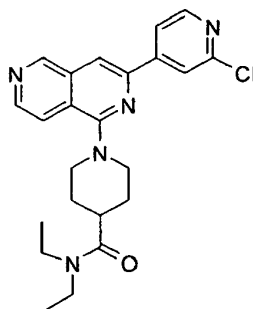
1H), 4.19 - 4.04 (m, 2 H), 3.22 - 3.08 (m, 4 H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.24 - 1.99 (m, 4 H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

D. Ciclopropilamida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico.



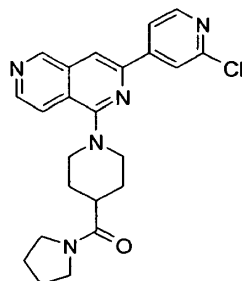
5 El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 408.0 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 4.19 - 4.03 (m, 2 H), 3.18 - 3.04 (m, 2 H), 2.83 - 2.72 (m, 1 H), 2.42 - 2.29 (m, 1 H), 2.18 - 1.97 (m, 4 H), 0.87 - 0.77 (m, 2 H), 0.56 - 0.47 (m, 2 H).

E. Dietilamida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



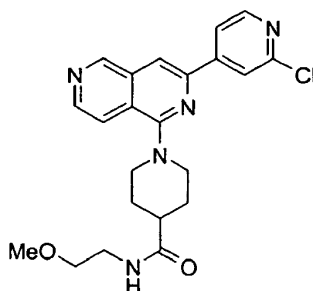
15 El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 424.0 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.67 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.11 - 8.07 (m, 1 H), 7.93 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.85 - 7.81 (m, 1 H), 7.82 (s, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2 H), 3.80 - 3.65 (m, 1 H), 3.48 - 3.37 (m, 4 H), 3.23 - 3.09 (m, 3 H), 2.81 - 2.70 (m, 1 H), 2.30 - 2.16 (m, 2 H), 1.96 - 1.87 (m, 2 H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

F. {1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidin-4-il}pirrolidin-1-ilmetanona.



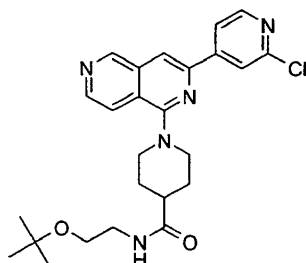
25 El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 442.0 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.67 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.92 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.84 - 7.81 (m, 2 H), 4.17 - 4.08 (m, 2 H), 3.61 - 3.49 (m, 4 H), 3.19 - 3.08 (m, 2 H), 2.74 - 2.61 (m, 1 H), 2.28 - 2.14 (m, 2 H), 2.08 - 1.85 (m, 6 H).

G. (2-metoxietil)amida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



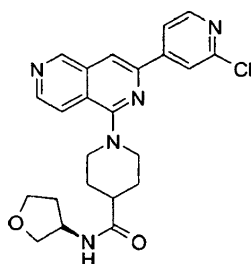
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 426.0 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.67 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.93 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.80 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 5.95 (br s, 1 H), 4.17 - 4.04 (m, 2 H), 3.51 (br s, 4 H), 3.39 (s, 3 H), 3.13 (t, $J = 13.1$ Hz, 2 H), 2.51 - 2.36 (m, 1 H), 2.20 - 2.02 (m, 4 H).

H. (2- tert-butoxietil)amida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



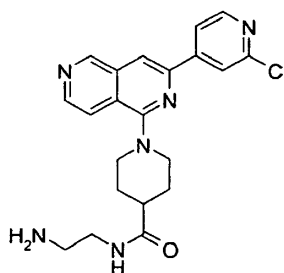
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 45 por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 468.3 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.67 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 7.93 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.80 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 6.00 (br s, 1 H), 4.16 - 4.07 (m, 2 H), 3.51 - 3.44 (m, 4 H), 3.20 - 3.10 (m, 2 H), 2.50 - 2.35 (m, 1 H), 2.19 - 2.03 (m, 4 H), 1.21 (s, 9 H).

I. (tetrahidrofuran-3-il)amida del ácido (3'R)-1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 438.0 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.67 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.92 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.80 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 5.76 - 5.68 (m, 1 H), 4.65 - 4.48 (m, 1 H), 4.15 - 4.05 (m, 2 H), 4.03 - 3.92 (m, 1 H), 3.88 - 3.76 (m, 2 H), 3.71 (dd, $J = 9.3, 2.3$ Hz, 1 H), 3.13 (d, $J = 27.0$ Hz, 2 H), 2.45 - 2.24 (m, 2 H), 2.18 - 2.00 (m, 4 H), 1.82 (d, $J = 29.6$ Hz, 1 H).

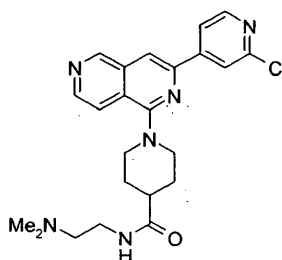
J. (2-aminoetil)amida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



El tert-butil éster del ácido [2-({1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carbonil}-amino)etil]-carbámico se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S y ácido (2-aminoetil)carbámico por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 511.1 (M+1).

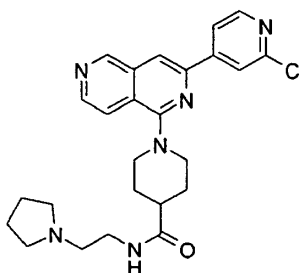
- 5 A una solución de tert-butil éster del ácido [2-({1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carbonil}-amino)etil]-carbámico (0.088 g, 0.082 mmol) en CH_2Cl_2 (1.5 mL) se agrega TFA (1.5 mL). Después de que termina la reacción, según se juzga por LCMS, la solución se concentra. Luego se separa el residuo por HPLC semipreparativa para dar (2-aminoetil)amida del ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico: MS (ESI) m/z 411.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) (TFA salt) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.16 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.17 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.26 - 3.14 (m, 2 H), 3.08 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.66 - 2.47 (m, 1 H), 2.17 - 1.97 (m, 4 H).

15 **K. (2-dimetilaminoetil) amida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico**



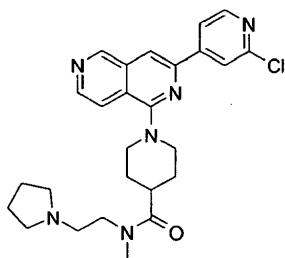
- 20 El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 439.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 8.63 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.16 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.17 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 3.59 (app t, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.30 - 3.27 (m, 1 H), 3.25 - 3.11 (m, 3 H), 2.97 (s, 6 H), 2.65 - 2.51 (m, 1 H), 2.15 - 1.98 (m, 4 H), 1.89 - 1.81 (m, 1 H).

L. (2-pirrolidin-1-iletíl)-amida del ácido 1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



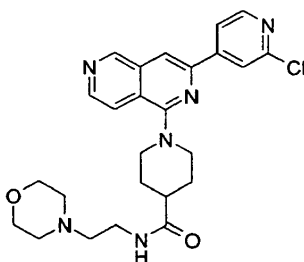
- 25 El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 465.2 (M+1).

M. metil-(2-pirrolidin-1-iletíl)-amida del ácido 1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



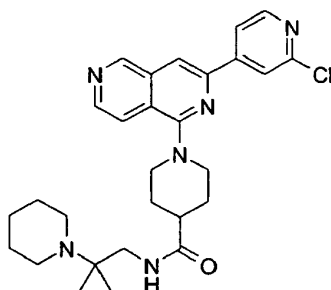
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 479.3 (M+1).

5 **N. (2-morfolin-4-iletil)-amida del ácido 1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico**



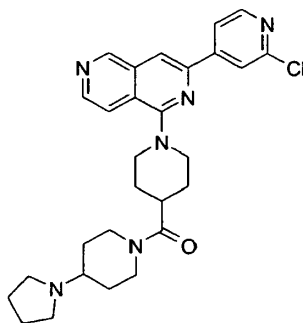
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 481.2 (M+1).

10 **O. (2-metil-2-piperidin-1-ilpropil)-amida del ácido 1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico**



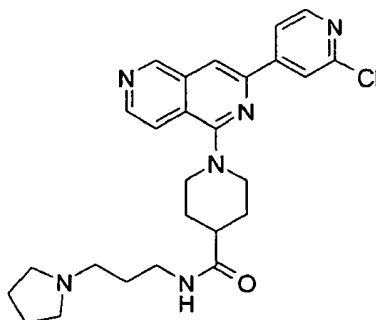
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 507.3 (M+1).

15 **P. {1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidin-4-il}-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-metanona.**



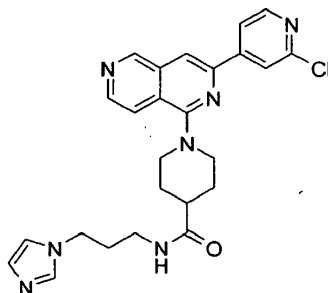
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 505.3 (M+1).

Q. (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida del ácido 1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



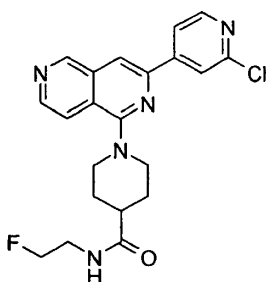
5 El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 479.2 (M+1).

R. (3-imidazol-1-ilpropil) amida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



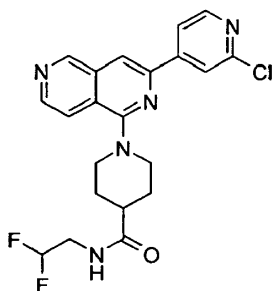
10 El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 476.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.34 (s, 1 H), 8.63 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.47 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.16 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 4.23 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.20 - 4.09 (m, 2 H), 3.26 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 3.22 - 3.11 (m, 2 H), 2.60 - 2.49 (m, 1 H), 2.16 - 2.03 (m, 4 H), 2.03 - 1.95 (m, 2 H).

15 **S. (2-fluoroetil)amida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico**



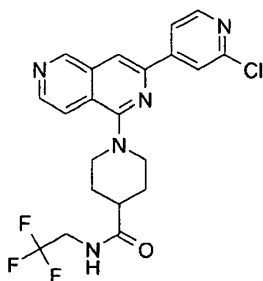
20 El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 414.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 8.67 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.09 - 8.05 (m, 1 H), 7.93 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.97 - 5.88 (m, 1 H), 4.60 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.49 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.12 (d, J = 13.6 Hz, 2 H), 3.72 - 3.65 (m, 1 H), 3.64 - 3.58 (m, 1 H), 3.20 - 3.09 (m, 2 H), 2.51 - 2.39 (m, 1 H), 2.12 (d, J = 51.8 Hz, 4 H).

T. (2,2-difluoroetil)amida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



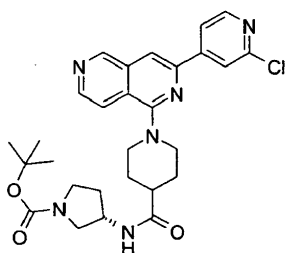
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 432.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 8.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.92 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.80 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 6.07 - 5.74 (m, 1 H), 5.81 - 5.79 (m, 1 H), 4.11 (d, $J = 13.1$ Hz, 2 H), 3.79 - 3.64 (m, 2 H), 3.20 - 3.08 (m, 2 H), 2.55 - 2.39 (m, 1 H), 2.22 - 2.03 (m, 4 H).

U. (2,2,2-trifluoroetil)amida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



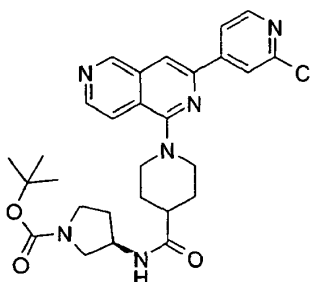
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 449.9 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 8.68 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.09 - 8.04 (m, 1 H), 7.92 (dd, $J = 5.2, 1.5$ Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.79 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 5.84 - 5.77 (m, 1 H), 4.17 - 4.07 (m, 2 H), 4.05 - 3.94 (m, 2 H), 3.20 - 3.10 (m, 2 H), 2.56 - 2.44 (m, 1 H), 2.22 - 2.04 (m, 4 H).

V. tert-butil éster el ácido (S)-3-({1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carbonil}-amino)-pirrolidina-1-carboxílico



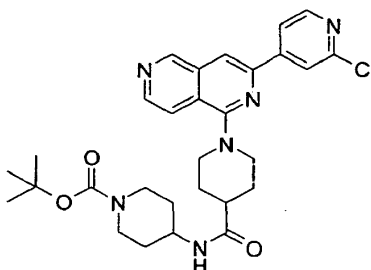
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 537.2 (M+1).

W. tert-butil éster del ácido (R)-3-({1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carbonil}-amino)-pirrolidina-1-carboxílico



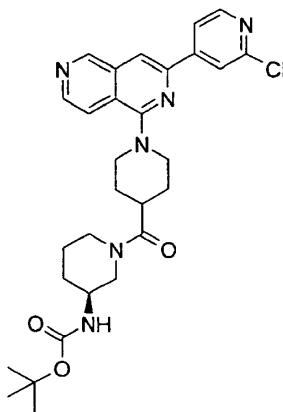
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 537.3 (M+1).

- 5 **X. tert-butil éster del ácido 4-({1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxílico**



El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 551.3 (M+1).

- 10 **Y. tert-butil éster del ácido ((S)-1-{1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carbonil}-piperidin-3-il)-carbámico**

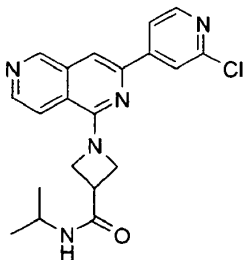


El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 551.3 (M+1).

- 15

Ejemplo 6

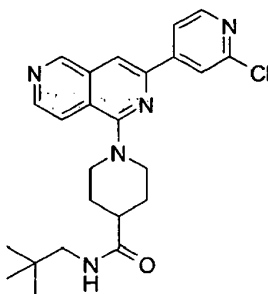
Isopropilamida del ácido 1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-azetidina-3-carboxílico



Una solución de 1-cloro-3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridina, Ejemplo 1K, (0.250 g, 0.900 mmol), ácido azetidin-3-carboxílico en forma de sal clorhidrato (0.138 g, 0.990 mmol), Et₃N (0,4 ml, 2,70 mmol) y DMSO (3 ml) se calienta a 80°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente el contenido del matraz se diluye con agua (50 ml) y el precipitado se recoge entonces por filtración. El residuo sólido se lava con agua (50 ml) y luego se seca para dar el ácido crudo ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-azetidin-3-carboxílico. El ácido carboxílico resultante se acopla entonces con isopropilo amina por analogía con el método delineado en el Ejemplo 5A para producir el compuesto del título: MS (ESI) *m/z* 382.1 (M+1).

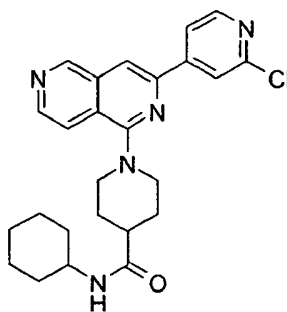
Ejemplo 7

A. (2,2-dimetil-propil)-amida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



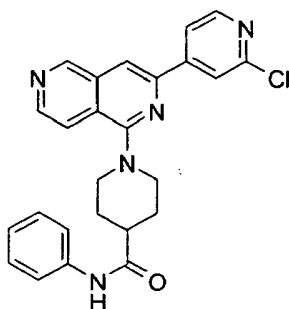
Se agrega una solución de AlMe₃ (1.30 mL, 2.0 M heptano) bajo una atmósfera de argón a un matraz que contiene tolueno (10 ml). Después de 5 minutos se agrega 2,2-dimetil-propilamina (0.23 ml, 2.62 mmol). Después de 5 minutos adicionales, se agrega el éster del Ejemplo 4S, (0.500 g, 1.31 mmol) en porciones. El contenido del matraz se calienta entonces a 110°C. Después de 2 horas el matraz se deja enfriar a temperatura ambiente. Con el contenido se forma una pasta con metanol (100 ml) durante 5 minutos y luego se filtra. Después de la concentración del filtrado el sólido resultante se tritura con Et₂O/heptano (1:1) para dar el compuesto del título (2,2-dimetil propil)amida del ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico: MS (ESI) *m/z* 438.2 (M+1). De forma similar se preparan:

B. Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



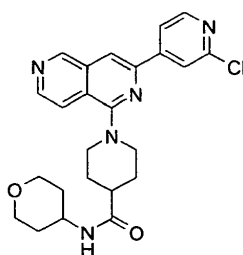
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S: MS (ESI) *m/z* 450.3 (M+1).

C. Fenilamida del ácido 1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S: MS (ESI) m/z 444.1 (M+1).

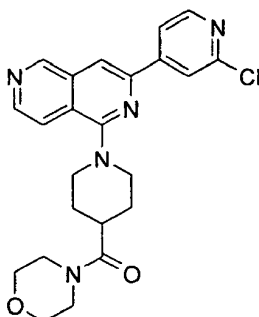
D. (tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



5

El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S: MS (ESI) m/z 452.3 (M+1).

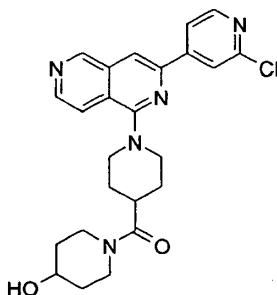
E. {1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidin-4-il}-morfolin-4-il-metanona.



10

El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S: MS (ESI) m/z 438.2 (M+1).

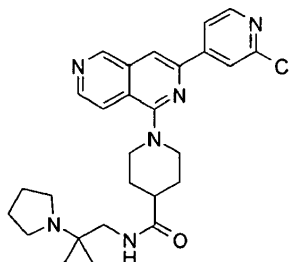
F. {1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidin-4-il}-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona.



15

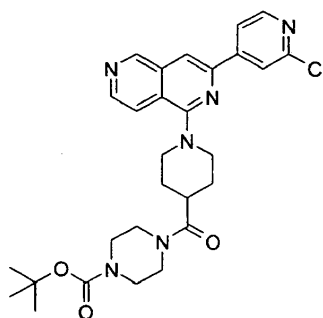
El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S: MS (ESI) m/z 452.1 (M+1).

G. (2-metil-2-pirrolidin-1-ilpropil)-amida del ácido 1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S: MS (ESI) m/z 493.3 (M+1).

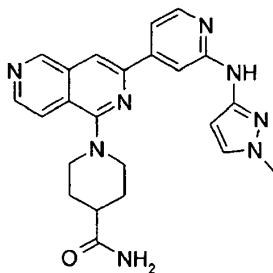
H. tert-butil éster del ácido 4-{1-[3-(2-Cloro-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carbonil}-piperazin-1-carboxílico



El compuesto del título se prepara a partir del éster del Ejemplo 4S: MS (ESI) m/z 537.3 (M+1).

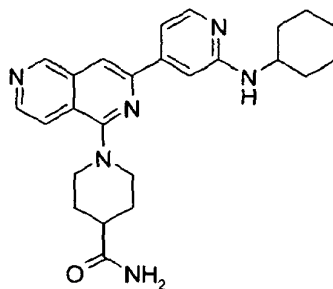
Ejemplo 8

A. amida del ácido 1-{3-[2-(1-Metil-1 H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



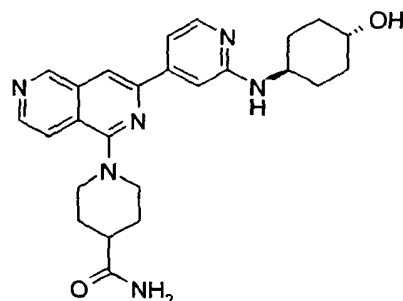
La amida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico del Ejemplo 4A (200 mg, 0.54 mmol), 1-metil-1 H-pirazol-3-ilamina (110 mg, 1.10 mmol), y carbonato de cesio (1.1 g, 3.3 mmol) se disuelven en N-metilpirrolidinona (8.00 ml) en un recipiente a seco a presión bajo argón. La mezcla se asperja con argón durante 5 minutos, luego se agrega paladio (O) tris(tributilfosfina) (28 mg, 0.05 mmol). El recipiente se lava con argón y se sella, y luego se calienta a 120°C en un baño de aceite durante 5 horas. La solución resultante de color rojo oscuro se enfría hasta temperatura ambiente, luego se diluye con MeOH y se filtra. El filtrado se acidifica con varias gotas de TFA, luego se purifica por HPLC preparativa en fase reversa (columna X-Bridge C₁₈, rata de flujo = 30 ml/minuto, gradiente 10% → 80% de acetonitrilo/ácido trifluoroacético acuoso 5 mM durante 30 minutos). La sal de TFA aislada del producto se disuelve en agua y se basifica con hidróxido de amonio acuoso al 28%. La capa acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las capas fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y concentran para dar la base libre. Por purificación adicional HPLC preparativa de fase reversa (columna X-Bridge C₁₈, rata de flujo = 40 ml/minuto, gradiente 10% → 80% de acetonitrilo/hidróxido de amonio acuoso 5 mM durante 20 minutos) produjo el compuesto de título en forma de un sólido blanco (40 mg, 17%): MS (ESI) m/z 429.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 9.38 (d, J = 0.76 Hz, 1 H), 9.31 (br s, 1 H), 8.64 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.1 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.34 (brs, 1 H), 6.83 (br s, 1 H), 6.30 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.07 (br d, J = 13.4 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.10 (m, 2 H), 2.43 (m, 1 H), 1.92 (br m, 4 H). El siguiente compuesto se prepara de una forma similar.

B. Amida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



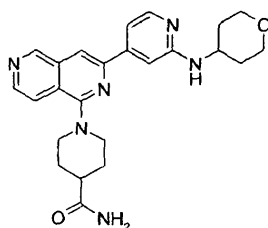
El compuesto del título se prepara a partir del 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico acid amida del Ejemplo 4A: MS (ESI) m/z 431.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.22 (d, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.90 (br m, 2 H), 7.31 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 4.01 (br d, 2 H), 3.61 (m, 1 H), 3.08 (dd, 2 H), 2.58 (m, 1 H), 2.01-1.92 (br m, 6 H), 1.71 (br d, 2 H), 1.60 (d, 1H), 1.37 (m, 2 H), 1.19 (m, 3 H).

C. Amida del ácido 1-{3-[2-(trans-4-Hidroxi-ciclohexilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



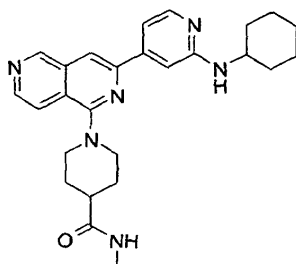
El compuesto del título se prepara a partir de amida del ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico Ejemplo 4A: MS (ESI) m/z 447.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.85 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.34 (br s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.15 (dd, $J = 5.6, 1.5$ Hz, 1 H), 6.82 (br s, 1 H), 6.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 4.53 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 4.01 (br d, $J = 12$ Hz, 2 H), 3.68 (br s, 1 H), 3.44 (br s, 1 H), 3.06 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 1.98 - 1.84 (m, 8 H), 1.33 - 1.18(m,4H).

D. Amida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



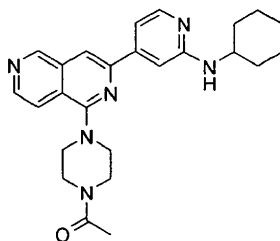
El compuesto del título se prepara a partir del amida del ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico Ejemplo 4A: MS (ESI) m/z 433.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (s, 1 H), 8.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 8.07 (m, 2 H), 7.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 7.19 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.70 (br s, 1 H), 4.00 (m, 3 H), 3.89 (br dt, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 2 H), 3.43 (td, $J = 11, 2.0$ Hz, 2 H), 3.40 (m, 1 H), 3.06 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 1.91 (br m, 5 H), 1.47 (m, 2 H).

E. Metilamida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



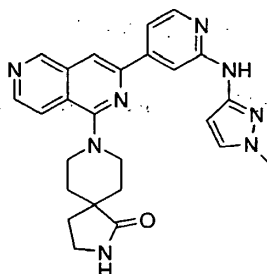
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4B: MS (ESI) m/z 445.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.28 (s, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.00 (m, 2 H), 7.99 (d, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 4.13 (br d, 2 H), 3.68 (m, 1 H), 3.14 (dd, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 2.50 (m, 1 H), 2.07 (br m, 4 H), 1.95 (m, 2 H), 1.80, (m, 2 H), 1.69 (br d, 1 H), 1.46 (m, 2 H), 1.29 (m, 3 H).

F. 1-{4-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-il}etanona.



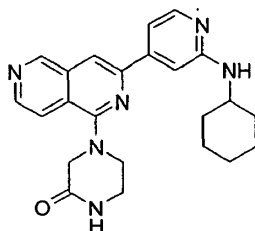
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4C: MS (ESI) m/z 431.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.31 (d, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.00 (m, 2 H), 7.37 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 3.88 (br d, 4 H), 3.70 (m, 1 H), 3.61 (br d, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 2.08 (br m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.69 (br d, 1 H), 1.47 (m, 2 H), 1.28 (m, 3 H).

G. 8-{3-[2-(1-Metil-1 H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.



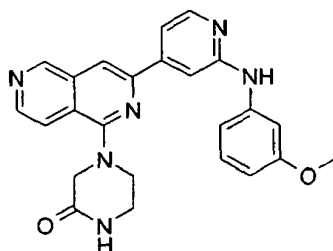
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4D: MS (ESI) m/z 455.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.28 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.84 - 7.80 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.46 (dd, $J=5.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.29 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 4.09-3.97 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.49 (s, 1 H), 3.42 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 3.33 - 3.22 (m, 1 H), 2.36 - 2.26 (m, 2 H), 2.21 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 1.70 (d, $J=13.4$ Hz, 2 H).

H. 4-{3-[2-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]piperazin-2-il}etanona.



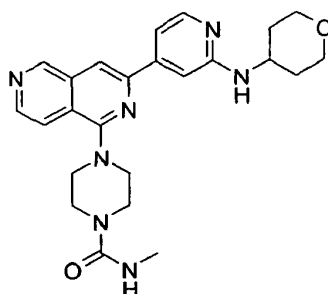
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4E: MS (ESI) m/z 403.3 (M+1).

I. 4-{3-[2-(3-Metoxifenilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperazin-2-il}etanona.



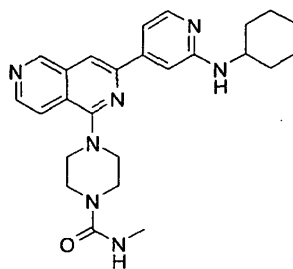
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4E: MS (ESI) m/z 427.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.29 (s, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.99 (t, 1 H), 6.44 (d, 1 H), 4.24 (s, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.37 (m, 2H).

J. Metilamida del ácido 4-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperazin-1-carboxílico



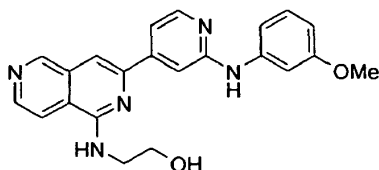
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4F: HRMS (ESI) m/z 448.2462 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 8.65 (d, $J = 5.56$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J = 5.31$ Hz, 1 H), 7.93 - 7.67 (m, 2 H), 7.23 (d, $J = 5.31$ Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 4.76 - 4.45 (m, 2 H), 4.03 [0324] (d, $J = 11.37$ Hz, 2 H), 3.76 - 3.64 (m, 3 H), 3.64 - 3.53 (m, 5 H), 2.88 (d, $J = 4.29$ Hz, 2 H), 2.12 (d, $J = 12.13$ Hz, 2 H), 1.77 (br s, 3 H), 1.68 - 1.49 (m, 2 H), 1.39 (d, $J = 12.38$ Hz, 1 H).

K. Metilamida del ácido 4-{3-[2-(Ciclohexilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperazin-1-carboxílico



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4F: HRMS (ESI) m/z 446.2661 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 8.58 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 8.01 (d, $J = 5.56$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J = 6.06$ Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.25 (d, $J = 1.52$ Hz, 1 H), 4.05 - 3.87 (m, 2 H), 3.78 - 3.62 (m, 1 H), 3.36 - 3.11 (m, 7 H), 2.91 (dd, $J = 13.01, 10.48$ Hz, 1 H), 2.15 - 2.00 (m, 2 H), 1.90 - 1.75 (m, 2 H), 1.70 (dd, $J = 9.47, 3.66$ Hz, 1 H), 1.57 - 1.38 (m, 2 H), 1.37 - 1.24 (m, 4 H), 1.24 (d, $J = 6.32$ Hz, 2 H).

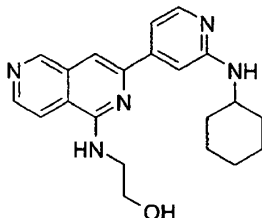
L. (3-Metoxifenil)-[4-(2-hidroxil)amina-1-il]-[2,6]naftiridin-3-il]piridin-2-il]amina.



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4G: MS (ESI) m/z 388.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1 H), 8.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H),

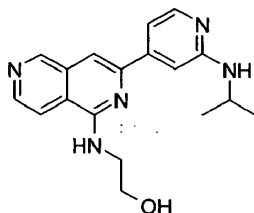
7.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.59 (dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz, 1 H), 3.95 - 3.90 (m, 2 H), 3.89 - 3.82 (m, 6 H).

M. 2-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-ilamino]etanol.



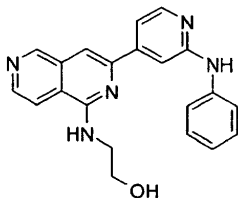
5 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4G: MS (ESI) m/z 363.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.21 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.04 (m, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 3.93 (m, 4 H), 3.74 (m, 2 H), 2.08 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 1.73 (m, 1 H), 1.51 (m, 2 H), 1.32 (m, 4 H).

N. 2-[3-(2-Isopropilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-ilamino]etanol.



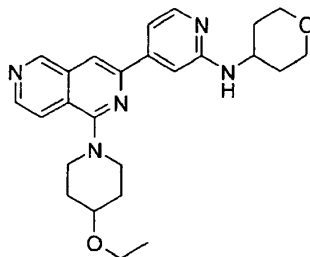
10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4G: MS (ESI) m/z 324.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 8.04 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 4.08 (m, 2 H), 3.92 (m, 4 H), 1.30 (d, 6 H).

O. 2-[3-(2-Fenilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-ilamino]etanol.



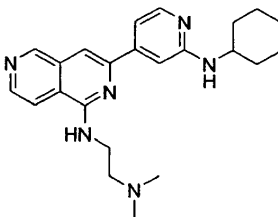
15 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4G: MS (ESI) m/z 358.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.22 (s, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 3.92 (m, 4 H).

20 **P. {4-[1-(4-Etoxipiperidin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]piridin-2-il}-(tetrahidropiran-4-il)amina.**



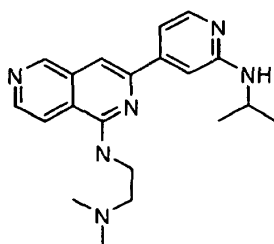
25 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4H: MS (ESI) m/z 434.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.86 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.18 (dd, $J = 5.4, 1.4$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.05 - 3.93 (m, 1 H), 3.89 (dt, $J = 11.3, 3.4, 3.2$ Hz, 2 H), 3.84 - 3.75 (m, 2 H), 3.65 - 3.57 (m, 1 H), 3.54 (q, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.42 (td, $J = 11.5, 2.0$ Hz, 2 H), 3.29 - 3.21 (m, 2 H), 2.16 - 2.00 (m, 2 H), 1.91 (dd, $J = 12.6, 2.0$ Hz, 2 H), 1.82 - 1.68 (m, 2 H), 1.54 - 1.38 (m, 2 H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H).

Q. N-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]- N', N'-dimetiletano-1,2-diamina.



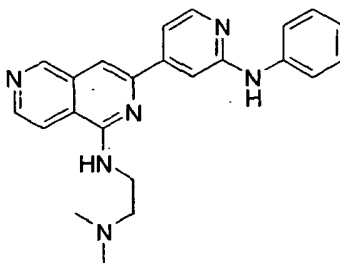
5 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4I: MS (ESI) m/z 391.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1 H), 8.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 3.72 - 3.63 (m, 1 H), 2.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H), 2.35 (s, 6 H), 2.08 - 2.01 (m, 2 H), 1.83 - 1.76 (m, 2 H), 1.71 - 1.64 (m, 1 H), 1.51 - 1.39 (m, 2 H), 1.34 - 1.19 (m, 3 H).

R. N-[3-(2-Isopropilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]- N', N'-dimetiletano-1,2-diamina.



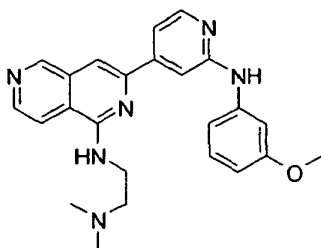
10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4I: MS (ESI) m/z 351.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.80 (t, 2 H), 2.70 (t, 2 H), 2.34 (s, 6 H), 1.25 (d, 6 H).

S. N, N-Dimetil- N'-[3-(2-fenilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-etano-1,2-diamina.



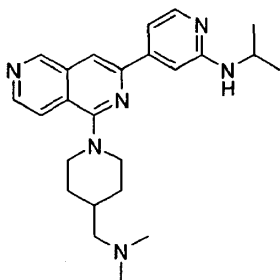
15 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4I: MS (ESI) m/z 385.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1 H), 8.53 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.54 (d, 2 H), 7.46 (d, 1 H), 7.34 (t, 2 H), 7.02 (t, 1 H), 3.87 (t, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 2.76 (t, 2 H), 2.42 (s, 1 H), 2.37 (s, 6 H).

20 **T. N-{3-[2-(3-Metoxifenilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]- N', N'-dimetiletano-1,2-diamina.**



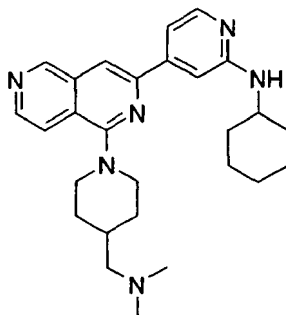
25 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4I: MS (ESI) m/z 415.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.23 (m, 2 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.59 (dd, 2 H), 3.87 (t, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.76 (t, 2 H), 2.42 (s, 1 H), 2.37 (s, 6 H).

U. {4-[1-(4-Dimetilaminometilpiperidin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}isopropilamina.



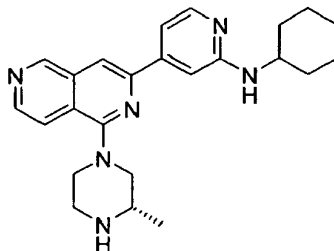
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4J: MS (ESI) m/z 405.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.21 (s, 1 H), 8.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1 H), 7.85 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.12 - 3.99 (m, 3 H), 3.09 - 3.03 (t, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 2.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 2.28 (s, 6 H), 1.97 - 1.90 (m, 2 H), 1.89 - 1.75 (m, 1 H), 1.62 - 1.48 (m, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H).

V. Ciclohexil-{4-[1-(4-dimetilaminometilpiperidin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]piridin-2-il}amina.



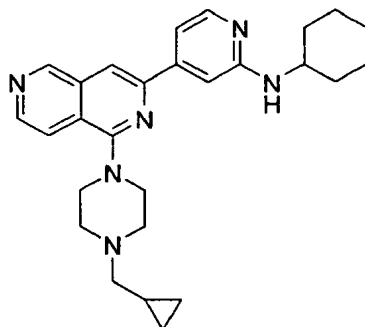
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4J: MS (ESI) m/z 445.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 4.07 (d, 2 H), 3.72 (m, 1 H), 3.11 (t, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 1.84 (m, 3 H), 1.73 (m, 1 H), 1.50 (m, 4 H), 1.32 (m, 3 H).

W. Ciclohexil-{4-[1-((S)-3-metilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}amina.



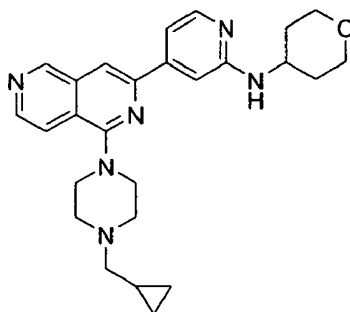
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4K: HRMS (ESI) m/z 403.2690 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.21 (s, 1 H), 8.53 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J = 5.56$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.88 (d, $J = 6.06$ Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.17 (dd, $J = 5.56, 1.52$ Hz, 1 H), 3.87 (t, $J = 12.13$ Hz, 2 H), 3.71 - 3.60 (m, 1 H), 3.26 - 3.06 (m, 4 H), 2.82 (dd, $J = 12.76, 10.48$ Hz, 1 H), 2.12 - 2.00 (m, 2 H), 1.86 - 1.75 (m, 2 H), 1.73 - 1.63 (m, 1 H), 1.53-1.38 (m, 2 H), 1.34 - 1.22 (m, 3 H), 1.20 (d, $J = 6.44$ Hz, 3 H).

X. Ciclohexil-{4-[1-(4-ciclopropilmetilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}amina.



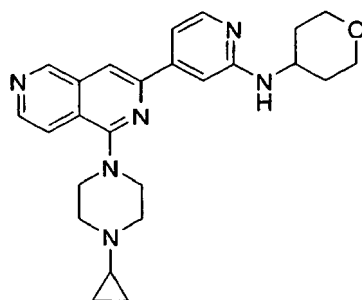
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4L: HRMS (ESI) m/z 443.2924 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.61 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J = 5.31$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.25 - 7.16 (m, 2 H), 4.59 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 3.79 - 3.57 (m, 5 H), 2.84 (t, $J = 4.55$ Hz, 4 H), 2.40 (d, $J = 6.57$ Hz, 2 H), 2.19 - 2.06 (m, 2 H), 1.88 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 1.61 (m, 1 H), 1.55 - 1.37 (m, 2 H), 1.36 - 1.19 (m, 3 H), 1.03 - 0.87 (m, 1 H), 0.64 - 0.51 (m, 2 H), 0.18 (q, $J = 4.88$ Hz, 2 H).

Y. {4-[1-(4-Ciclopropilmetilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}-(tetrahidropiran-4-il)amina.



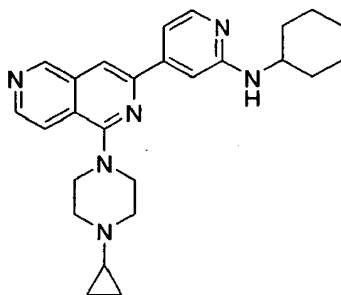
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4L: HRMS (ESI) m/z 445.2717 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 8.58 (d, $J = 6.06$ Hz, 1 H), 8.06 - 8.00 (m, 2 H), 7.97 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.29 (dd, $J = 5.56, 1.52$ Hz, 1 H), 4.05 - 3.92 (m, 3 H), 3.72 - 3.63 (m, 4 H), 3.63 - 3.52 (m, 2 H), 2.97 - 2.82 (m, 4 H), 2.43 (d, $J = 6.57$ Hz, 2 H), 2.03 (d, $J = 14.65$ Hz, 2 H), 1.67 - 1.50 (m, 2 H), 1.06 - 0.89 (m, 1 H), 0.67 - 0.54 (m, 2 H), 0.23 (q, $J = 5.05$ Hz, 2 H).

Z. {4-[1-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}-(tetrahidropiran-4-il)amina.



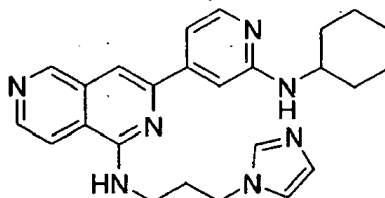
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4M: HRMS (ESI) m/z 431.2564 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.63 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J = 6.06$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.26 - 7.21 (m, 2 H), 4.58 (d, $J = 7.33$ Hz, 1 H), 4.10 - 3.95 (m, 3 H), 3.66 - 3.53 (m, 5 H), 2.92 (m, 4 H), 2.12 (dd, $J = 12.51, 2.02$ Hz, 2 H), 1.87 (br s, 1 H), 1.80 - 1.72 (m, 1 H), 1.66 - 1.52 (m, 2 H), 0.60 - 0.46 (m, 4 H).

AA. Ciclohexil-{4-[1-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}amina.



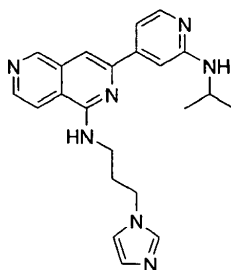
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4M: HRMS (ESI) m/z 429.2768 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.62 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J = 5.43$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.24 - 7.17 (m, 2 H), 4.60 (d, $J = 7.96$ Hz, 1 H), 3.76 - 3.63 (m, 1 H), 3.63 - 3.52 (m, 3 H), 2.98 - 2.85 (m, 4 H), 2.19 - 2.07 (m, 2 H), 1.90 - 1.73 (m, 4 H), 1.70 (d, $J = 3.41$ Hz, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 2 H), 1.35 - 1.19 (m, 3 H), 0.60 - 0.46 (m, 4 H).

AB. [3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-(3-imidazol-1-il-propil)amina.



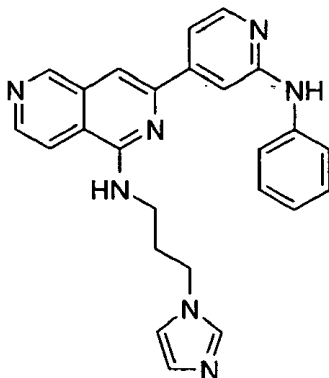
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4N: MS (ESI) m/z 428.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1 H), 8.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 8.01 - 7.95 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.19 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.75 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 3.72 - 3.63 (m, 1 H), 2.36 - 2.25 (m, 2 H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 2 H), 1.74 - 1.65 (m, 1 H), 1.53-1.38 (m, 2 H), 1.36 - 1.22 (m, 3 H).

AC. [3-(2- i-Propilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-(3-imidazol-1-il-propil)amina.



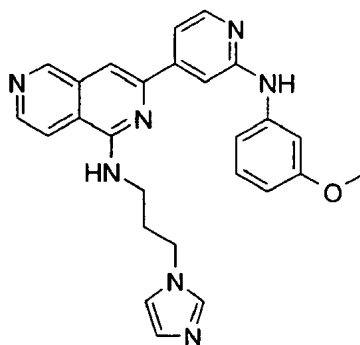
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4N: MS (ESI) m/z 388.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.01 (m, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.24 (t, 2 H), 4.06 (m, 1 H), 3.77 (t, 2 H), 2.33 (m, 2 H), 1.30 (d, 6 H).

AD. [3-(2-Fenilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-(3-imidazol-1-il-propil)amina.



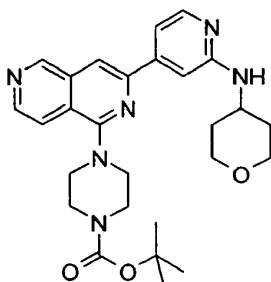
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4N: MS (ESI) m/z 422.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 7.41 (d, 1 H), 7.32 (t, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 4.16 (t, 2 H), 3.17 (t, 2 H), 2.26 (m, 2 H).

AE. (3-Imidazol-1-il-propil)-{3-[2-(3-metoxifenilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}amina.



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4N: MS (ESI) m/z 452.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.58 (dd, 1 H), 4.14 (t, 2 H), 3.69 (t, 2 H), 2.25 (m, 2 H).

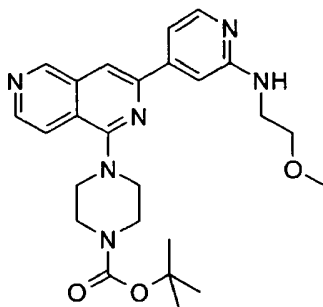
AF. Tert-butil éster del ácido 4-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperazin-1-carboxílico



En un vial seco sellable se agrega t-butil éster del ácido 4-[3-(2-cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperazin-1-carboxílico del Ejemplo 40 (180 mg, 0.43 mmol), t-butoxido de sodio (120 mg, 1.30 mmol) y dioxano (6.10 ml). La solución de color rojo oscuro se asperja con argón durante 10 minutos. Se agrega 4-aminotetrahidropirano (0.16 ml, 1.30 mmol) mediante una jeringa, seguido por paladio(0)tris(tri- t-butilfosfina) (44 mg, 0.09 mmol). El vial se enjuaga con argón, luego se sella y se calienta a 120°C en un baño de aceite durante 14 horas. La solución de color marrón oscuro se enfría hasta temperatura ambiente, luego se diluye con agua y DCM. Las capas se agitan y se separan. La capa acuosa se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y concentran para dar un residuo de color marrón. La purificación a través de cromatografía en sílica gel (40 g de SiO_2 , gradiente 70 $\rightarrow$ 100% de acetato de etilo/hexanos seguido por 0 $\rightarrow$ 10% de MeOH/DCM) produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón (120 mg, 80% de pureza según análisis por ^1H NMR: MS (ESI) m/z 491.5 (M+1). El producto crudo se utiliza como tal para la etapa de desprotección subsiguiente.

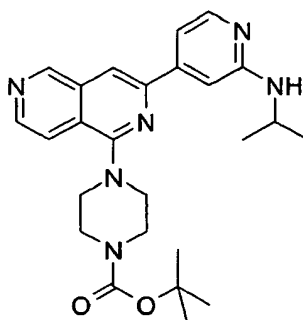
Los siguientes compuestos se preparan por un método similar.

AG. tert-butil éster del ácido 4-{3-[2-(2-Metoxietilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperazin-1-carboxílico



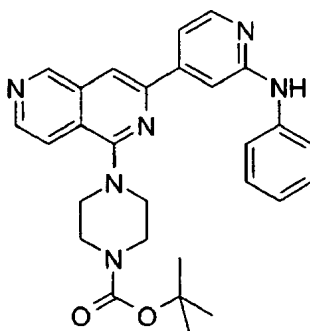
- 5 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4O: MS (ESI) m/z 465.2 (M+1).

AH. tert-butil éster del ácido 4-{3-[2-(Isopropilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-carboxílico



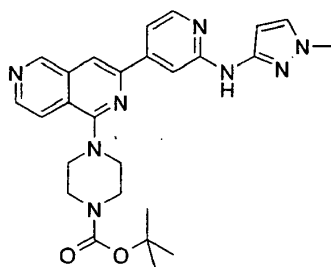
- 10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4O: MS (ESI) m/z 448.2 (M+1).

AI. tert-butil éster del ácido 4-{3-[2-(Fenilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-carboxílico



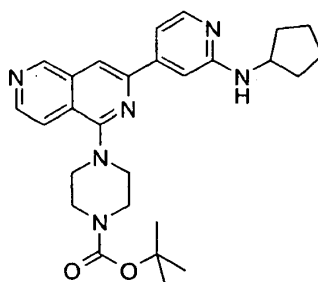
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4O: MS (ESI) m/z 482.2 (M+1).

- 15 **AJ. tert-butil éster del ácido 4-{3-[2-(1-Metil-1 H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperazin-1-carboxílico**



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 40: MS (ESI) m/z 487.2 (M+1).

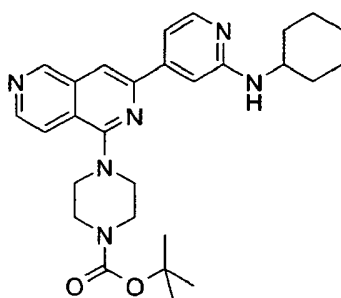
AK. tert-butil éster del ácido 4-[3-(2-Ciclopentilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-carboxílico



5

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 40: MS (ESI) m/z 475.2 (M+1).

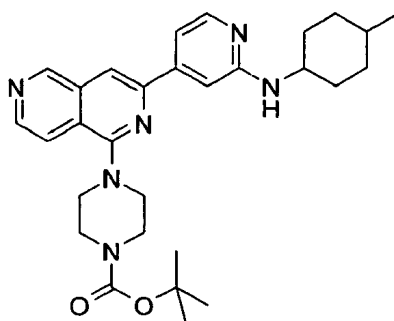
AL. tert-butil éster del ácido 4-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-carboxílico



10

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 40: MS (ESI) m/z 489.2 (M+1).

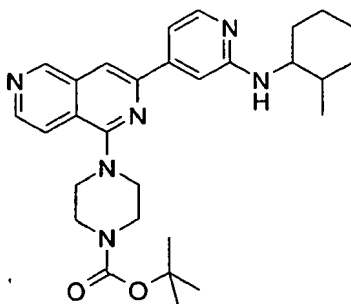
AM. tert-butil éster del ácido 4-[3-[2-(4-Metilciclohexilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-carboxílico



15

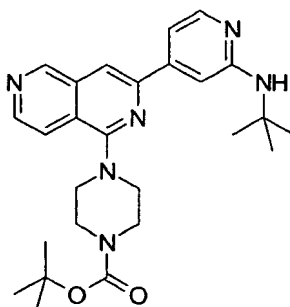
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 40: MS (ESI) m/z 503.2 (M+1).

AN. Tert-butil éster del ácido 4-[3-[2-(2-Metilciclohexilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-carboxílico



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4O: MS (ESI) m/z 503.2 (M+1).

AO. tert-butil éster del ácido 4-[3-(2- tert-Butilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperazin-1-carboxílico

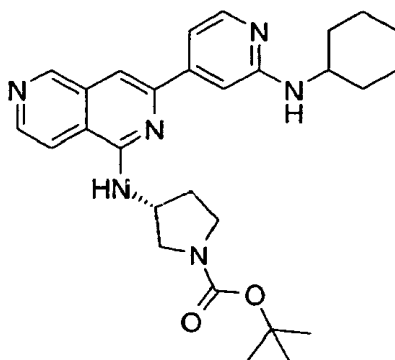


5

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4O: MS (ESI) m/z 463.3 (M+1).

AP. tert-butil éster del ácido (R)-3-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-ilamino]pirrolidina-1-carboxílico

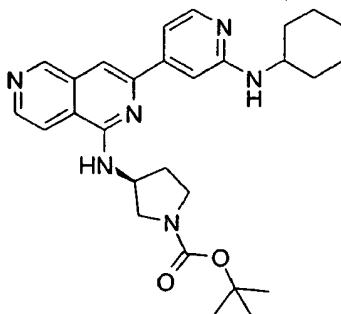
10



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4P: MS (ESI) m/z 489.4 (M+1).

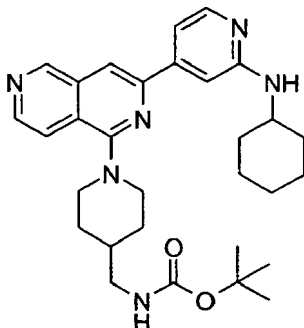
AQ. tert-butil éster del ácido (S)-3-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-ilamino]pirrolidina-1-carboxílico

15



El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4Q: MS (ESI) m/z 489.4 (M+1).

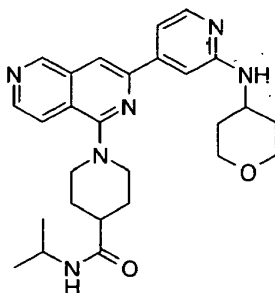
AR. tert-butil éster del ácido {1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperidin-4-ilmetil}carbámico



5

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 4R: MS (ESI) m/z 417.2 (M+1).

AS. Isopropilamida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



10

Un recipiente de reacción a presión cargado con isopropilamida del ácido 1-{3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico Ejemplo 5A (0.50 g, 1.22 mmol), 4-aminotetrahidropirano (0.25 g, 2.44 mmol), Pd (tBu₃P)₂ (0.06 g, 0.12 mmol), t-BuONa (0.35 g, 3.66 mmol) y 1,4-dioxano. La mezcla se asperja con argón durante 10 minutos y el recipiente se sella entonces y se calienta a 130°C durante 2.5 horas. El contenido del recipiente se deja enfriar hasta temperatura ambiente antes de ser diluido con DCM (150 ml) y salmuera (150 ml). Las capas se mezclan y luego se separan. La capa acuosa se extrae adicionalmente con DCM (3 x 150 ml) y las capas orgánicas combinadas se secan entonces sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran. El residuo se separa entonces a través de HPLC preparativa en fase reversa (gradiente 5-60% CH₃CN/H₂O/0.1% NH₄OH) para dar la isopropilamida del ácido 1-{3-[2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico: MS (ESI) 475.1 m/z (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.22 - 7.14 (m, 1 H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.09 - 3.93 (m, 3 H), 3.94 - 3.77 (m, 3 H), 3.49 - 3.36 (m, 2 H), 3.05 (t, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.46 - 2.31 (m, 1 H), 2.01 1.78 (m, 6 H), 1.56 - 1.38 (m, 2 H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

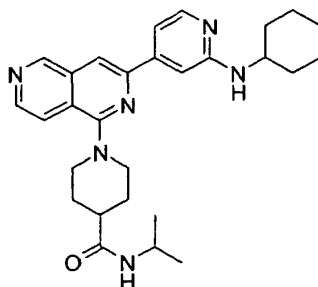
15

20

25

Los siguientes compuestos pueden prepararse con un método similar.

AT. Isopropilamida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico

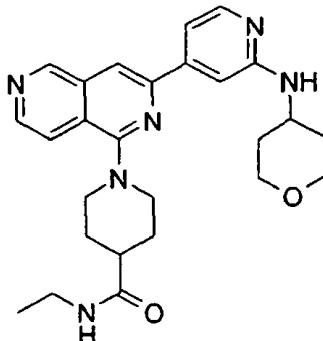


El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5A: MS (ESI) m/z 473.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.58 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.92 - 8.05 (m, 3 H), 7.39 (s, 1 H), 7.26 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 4.08 - 4.22 (m, 2 H), 3.95 - 4.07 (m, 1 H), 3.62 - 3.74 (m, 1 H), 3.07 - 3.21 (m, 2 H), 2.42 - 2.58 (m, 1 H), 2.02 -

30

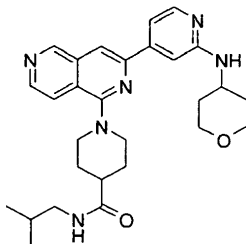
2.19 (m, 4 H), 1.89 - 1.99 (m, 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 1.65 - 1.75 (m, 1 H), 1.44 - 1.57 (m, 1 H), 1.24 - 1.37 (m, 4 H), 1.12-1.23(m,6H).

AU. 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperidina-4-carboxílico acid etilamida.



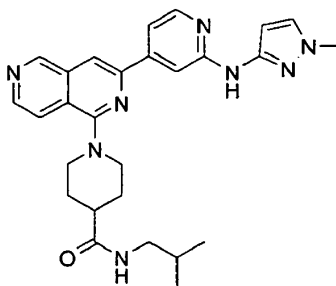
5 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 5B: MS (ESI) 461.2 *m/z* (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) (TFA salt) δ ppm 8.68 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.00 - 7.96 (m, 1 H), 7.95 - 7.86 (m, 1 H), 7.69 - 7.61 (m, 1 H), 4.26 - 4.16 (m, 2 H), 4.09 - 3.99 (m, 2 H), 3.96 - 3.84 (m, 1 H), 3.63 - 3.53 (m, 2 H), 3.29 - 3.14 (m, 4 H), 2.58 - 2.45 (m, 1 H), 2.15 - 2.01 (m, 4 H), 1.98 - 1.88 (m, 2 H), 1.79 - 1.64 (m, 2 H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).

AV. Isobutilamida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperidina-4-carboxílico



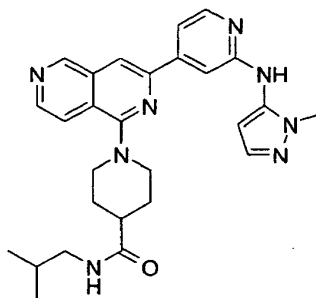
15 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 5C: MS (ESI) *m/z* 489.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.26 - 7.22 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 5.58 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.50 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.14 - 3.98 (m, 5 H), 3.65 - 3.54 (m, 2 H), 3.19 - 3.07 (m, 4 H), 2.46 - 2.33 (m, 1 H), 2.22 - 2.01 (m, 6 H), 1.87 - 1.75 (m, 1 H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

20 **AW. Isobutilamida del ácido 1-{3-[2-(1-Metil-1 H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperidina-4-carboxílico**



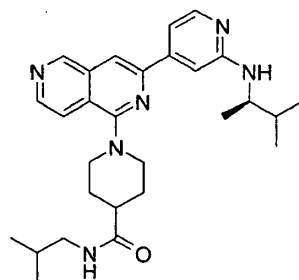
25 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 5C: MS (ESI) *m/z* 485.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.30 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J = 5.5, 0.7 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.15 (br d, J = 13.0 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.16 (td, J = 12.5, 2.1 Hz, 2 H), 3.04 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.54 (tt, J = 11.6, 3.9 Hz, 1 H), 2.19 - 2.04 (m, 2 H), 2.00 - 1.91 (m, 2 H), 1.88 - 1.72 (m, 1 H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).

30 **AX. Isobutilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Metil-2 H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperidina-4-carboxílico**



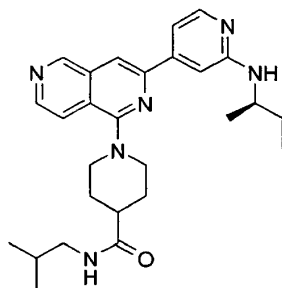
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5C por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: HRMS (ESI) m/z 485.2787 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 8.91 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.92 - 7.80 (m, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.50 (dd, J = 5.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.26 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 4.04 (br d, J = 13.4 Hz, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.07 (br t, J = 11.0 Hz, 2 H), 2.94 - 2.88 (m, 2 H), 2.49 - 2.41 (m, 1 H), 2.01 - 1.81 (m, 4 H), 1.76 - 1.65 (m, 1 H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

AY. Isobutilamida del ácido 1-{3-[2-((R)-1,2-Dimetil-propilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



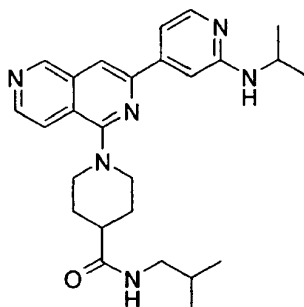
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5C por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: HRMS (ESI) m/z 475.3191 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.63 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.10 - 8.01 (m, 2 H), 7.91 - 7.81 (m, 2 H), 7.36 (br s, 1 H), 7.17 (br s, 1 H), 4.03 (br d, J = 12.1 Hz, 2 H), 3.96 - 3.81 (m, 2 H), 3.06 (br t, J = 12.3 Hz, 2 H), 2.95 - 2.86 (m, 2 H), 2.48 - 2.40 (m, 1 H), 2.03 - 1.77 (m, 5 H), 1.77 - 1.64 (m, 1 H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

AZ. Isobutilamida del ácido 1-{3-[2-((R)- sec-Butilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



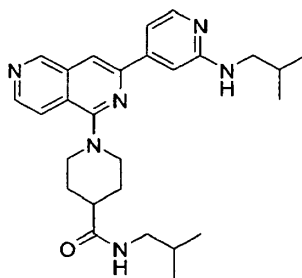
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5C por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: HRMS (ESI) m/z 461.3041 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.00 (m, 2 H), 7.96 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.27 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.14 (br d, J = 13.4 Hz, 2 H), 3.86 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.33 (m, 1 H), 3.22 - 3.09 (m, 2 H), 3.04 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.54 (m, 1 H), 2.20 - 2.04 (m, 2 H), 2.01 - 1.90 (m, 2 H), 1.87 - 1.75 (m, 1 H), 1.71 - 1.51 (m, 2 H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.05 - 0.97 (m, 3 H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

BA. Isobutilamida del ácido 1-{3-[2-Isopropilaminopiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



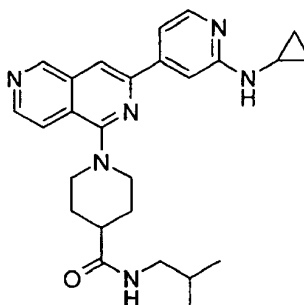
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5C por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: MS (ESI) m/z 447.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.28 (dd, J = 5.7, 1.5 Hz, 1 H), 4.13 (br d, J = 13.3 Hz, 2 H), 4.09 - 4.00 (m, 1 H), 3.21 - 3.09 (m, 2 H), 3.04 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 2.54 (tt, J = 11.7, 4.4, 4.1 Hz, 1 H), 2.11 (qd, J = 12.5, 12.4, 3.7 Hz, 2 H), 1.95 (dd, J = 12.3, 2.2 Hz, 2 H), 1.88 - 1.74 (m, 1 H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 6 H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6 H).

BB. isobutil amida del ácido 1-[3-(2-Isobutilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



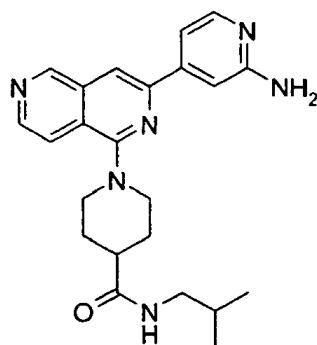
Ejemplo 6BA puede obtenerse como un producto colateral durante la formación del Ejemplo 6BB: MS (ESI) m/z 461.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.25 (dd, J = 5.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.11 (br d, J = 12.9 Hz, 2 H), 3.16 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.16 - 3.07 (m, 2 H), 3.04 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.53 (tt, J = 11.6, 3.8 Hz, 1 H), 2.10 (qd, J = 12.4, 3.8 Hz, 2 H), 2.01 - 1.88 (m, 3 H), 1.87 - 1.74 (m, 1 H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

BC. Isobutilamida del ácido 1-[3-[2-Ciclopropilaminopiridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



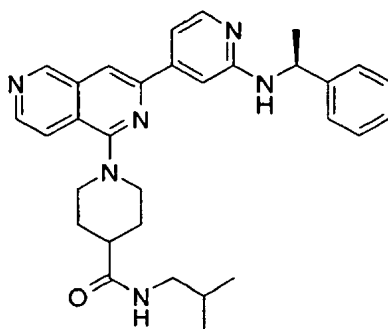
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5C por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: MS (ESI) m/z 445.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.39 (dd, J = 5.6, 1.3 Hz, 1 H), 4.15 (br d, J = 12.6 Hz, 2 H), 3.17 (br t, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.04 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.67 - 2.59 (m, 1 H), 2.60 - 2.49 (m, 1 H), 2.11 (qd, J = 12.6, 4.2 Hz, 2 H), 1.95 (dd, J = 12.6, 2.5 Hz, 2 H), 1.86 - 1.74 (m, 1 H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6 H), 0.89 - 0.80 (m, 2 H), 0.62 - 0.53 (m, 2 H).

BD. Isobutilamida del ácido 1-[3-(2-Aminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



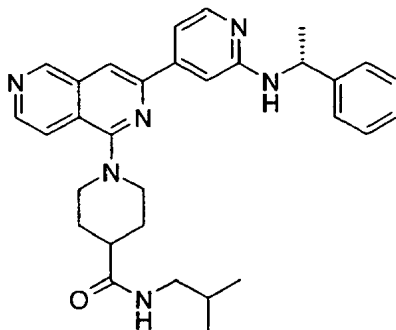
Ejemplo 6BD puede obtenerse como un producto colateral durante la formación del Ejemplo 6BC: MS (ESI) m/z 405.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.28 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.03 - 7.96 (m, 2 H), 7.95 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.36 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 1 H), 4.12 (d, J = 13.1 Hz, 2 H), 3.20 - 3.08 (m, 2 H), 3.04 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.54 (tt, J = 11.7, 4.0, 3.9 Hz, 1 H), 2.10 (qd, J = 12.4, 3.8 Hz, 2 H), 2.01 - 1.91 (m, 2 H), 1.88-1.73 (m, 1 H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

BE. Isobutilamida del ácido 1-{3-[2-((S)-1-Feniletilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



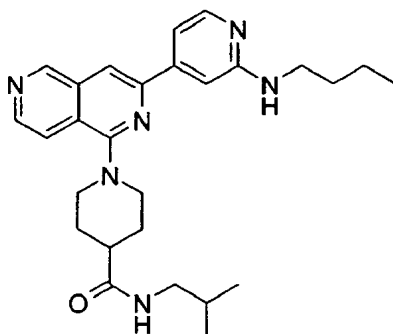
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5C por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: MS (ESI) m/z 509.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.96 - 7.88 (m, 2 H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.36 - 7.24 (m, 4 H), 7.20 (s, 1 H), 4.93 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.04 (br dd, J = 16.9, 13.9 Hz, 2 H), 3.13 - 2.99 (m, 4 H), 2.61 - 2.46 (m, 1 H), 2.18 - 2.00 (m, 2 H), 2.00 - 1.91 (m, 2 H), 1.89 - 1.75 (m, 1 H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

BF. Isobutilamida 1-{3-[2-((R)-1-Feniletilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



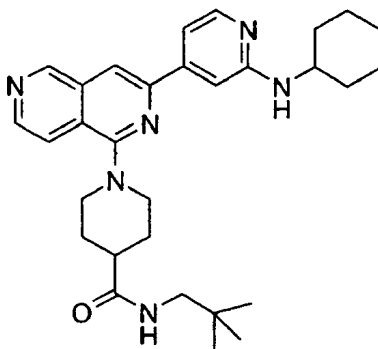
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5C por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: MS (ESI) m/z 509.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.25 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.96 - 7.88 (m, 2 H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.36 - 7.24 (m, 4 H), 7.20 (s, 1 H), 4.93 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.04 (br dd, J = 16.9, 13.9 Hz, 2 H), 3.13 - 2.99 (m, 4 H), 2.61 - 2.46 (m, 1 H), 2.18 - 2.00 (m, 2 H), 2.00 - 1.91 (m, 2 H), 1.89 - 1.75 (m, 1 H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6 H).

BG. Isobutilamida del ácido 1-{3-(2-Butilaminopiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



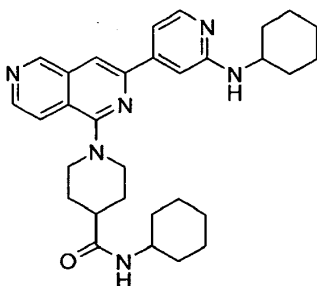
En un recipient a presión sellable, se asperja una suspensión de isobutilamida del ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico Ejemplo 5C (140 mg, 0.32 mmol), n-butilamina (0.16 mL, 1.6 mmol), y tert-butóxido de sodio (44 mg, 0.45 mmol) en 1.1 mL de dimetoxietano con argón argón durante 10 minutos. Se prepara una solución patrón de Josiphos (10 mg, 0.014 mmol) y acetato de paladio (II) (5 mg, 0.014 mmol) en dimetoxietano desgasificado con argón (1 ml), y luego se agrega 0.5 ml de la solución catalizadora resultante de color naranja rojizo a la mezcla de reacción. El recipiente se purga con argón, se sella y se sumerge en un baño de aceite a 100°C durante 9 horas. La mezcla de reacción de color rojo rojizo se enfría a temperatura ambiente, luego se diluye con agua y DCM. Las capas se agitan y se separan. La capa acuosa se extrae dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se pasan a través de un pequeño tapón de sulfato de sodio y se concentra in vacuo para dar un sólido de color naranja marrón. El residuo se purifica por preparativa en fase reversa (columna X-Bridge RP₁₈, rata de flujo = 60 ml / minuto, gradiente 20% → 80% acetonitrilo/ hidróxido de amonio acuoso 5 mM durante 10 minutos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco amarillento (106 mg, 71%). MS (ESI) *m/z* 461.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- *d*₆) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.90 - 7.79 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.17 (dd, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.63 (t, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 4.03 (br d, *J* = 12.6 Hz, 2 H), 3.30 - 3.25 (m, 2 H), 3.06 (br t, *J* = 11.2 Hz, 2 H), 2.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 2.49 - 2.39 (m, 1 H), 2.02 - 1.80 (m, 4 H), 1.77 - 1.63 (m, 1 H), 1.60 - 1.49 (m, 2 H), 1.45 - 1.32 (m, 2 H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H).

BH. (2,2-dimetilpropil)-amida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



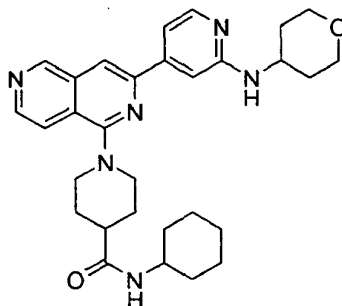
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 7A por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: MS (ESI) *m/z* 501.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.56 (d, *J*=6.1 Hz, 1 H), 7.87 - 8.06 (m, 3 H), 7.37 (s, 1 H), 7.25 (dd, *J*=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.07 - 4.19 (m, 2 H), 3.62 - 3.75 (m, 1 H), 3.09 - 3.23 (m, 2 H), 3.05 (s, 2 H), 2.52 - 2.65 (m, 1 H), 2.02 - 2.17 (m, 4 H), 1.90 - 1.99 (m, 2 H), 1.76 - 1.85 (m, 2 H), 1.63 - 1.75 (m, 1 H), 1.39 - 1.56 (m, 2 H), 1.21 - 1.35 (m, 3 H), 0.93 (s, 9 H).

BI. Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6] naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



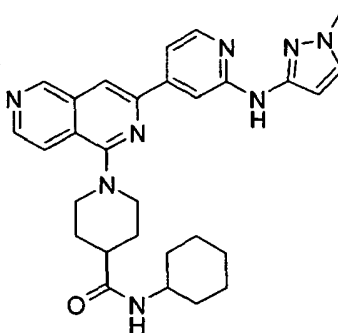
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 7B por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: MS (ESI) m/z 513.4 ($M+1$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.61 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.86 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.14 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 4.03 (d, $J=12.9$ Hz, 2 H), 3.74 (d, $J=13.6$ Hz, 1 H), 3.54 (d, $J=16.9$ Hz, 1 H), 2.97 - 3.09 (m, 2 H), 2.35 - 2.46 (m, 1 H), 1.78 - 2.03 (m, 6 H), 1.64 - 1.78 (m, 6 H), 1.59 (m, 2 H), 1.07 - 1.42 (m, 10 H).

BJ. Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



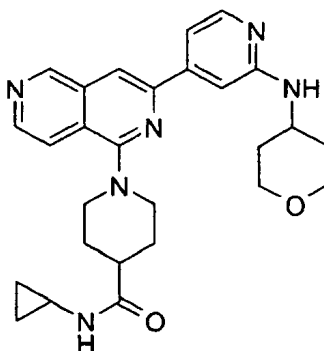
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 7B por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: MS (ESI) m/z 515.4 ($M+1$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.18 (dd, $J=5.4$, 1.4 Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 3.93 - 4.09 (m, 3 H), 3.83 - 3.92 (m, 2 H), 3.49 - 3.60 (m, 1 H), 3.36 - 3.48 (m, 2 H), 2.99 - 3.11 (m, 2 H), 2.35 - 2.46 (m, 1 H), 1.79 - 2.00 (m, 6 H), 1.71 (d, $J=33.1$ Hz, 4 H), 1.49 (d, $J=73.0$ Hz, 4 H), 1.08 - 1.34 (m, 5 H).

BK. Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(1-Metil-1 H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



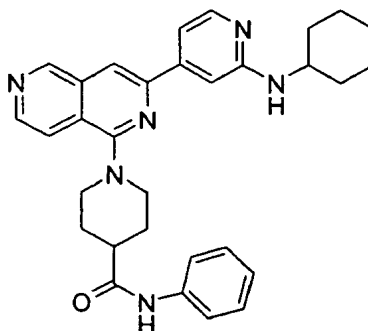
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 7B por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: MS (ESI) m/z 511.4 ($M+1$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 8.63 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.18 - 8.25 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 6.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 4.08 (d, $J=12.9$ Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.49 - 3.62 (m, 1 H), 2.99 - 3.19 (m, 2 H), 2.37 - 2.46 (m, 1 H), 1.80 - 2.05 (m, 4 H), 1.63 - 1.79 (m, 4 H), 1.51 - 1.62 (m, 1 H), 1.08 - 1.35 (m, 5 H).

BL. Ciclopropilamida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperidina-4-carboxílico



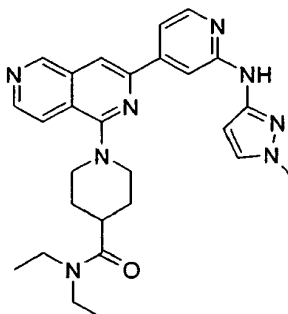
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5D: MS (ESI) m/z 473.1 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.26 - 7.21 (m, 1 H), 7.19 (s, 1H), 5.63 (br s, 1 H), 4.48 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.14 - 3.98 (m, 5 H), 3.67 - 3.53 (m, 2 H), 3.17 - 3.03 (m, 2 H), 2.85 - 2.71 (m, 1 H), 2.40 - 2.27 (m, 1 H), 2.19 - 1.96 (m, 6 H), 1.66 - 1.57 (m, 2 H), 0.90 - 0.74 (m, 2 H), 0.57 - 0.47 (m, 2 H).

BM. Fenilamida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



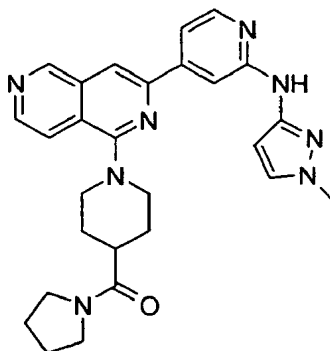
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 7C por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AS: MS (ESI) m/z 507.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.28 (s, 1 H), 8.57 (d, J =5.8 Hz, 1 H), 7.93 - 8.05 (m, 3 H), 7.58 (d, J =8.6 Hz, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.31 (app t, J =8.0 Hz, 2 H), 7.26 (dd, J =5.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.03 - 7.14 (m, 1 H), 4.10 - 4.24 (m, 2 H), 3.62 - 3.77 (m, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 2.66 - 2.77 (m, 1 H), 2.12 - 2.27 (m, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 4 H), 1.75 - 1.85 (m, 2 H), 1.62 - 1.72 (m, 1 H), 1.39 - 1.53 (m, 2 H), 1.20 - 1.35 (m, 3 H).

BN. Dietilamida del ácido 1-[3-[2-(1-Metil-1 H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



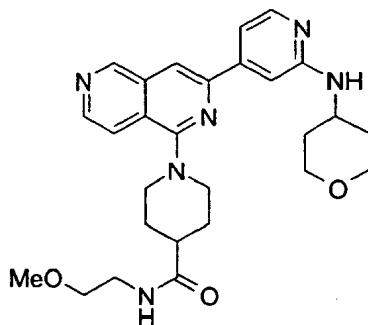
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5E: MS (ESI) m/z 485.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.46 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.30 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 4.06 - 4.18 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.52 - 3.36 (m, 4 H), 3.18 - 3.07 (m, 2 H), 2.80 - 2.67 (m, 1 H), 2.33 - 2.16 (m, 2 H), 1.96 - 1.85 (m, 2 H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H).

BO. (1-[3-[2-(1-Metil-1 H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperidin-4-il)pirrolidin-1-ilmetanona.



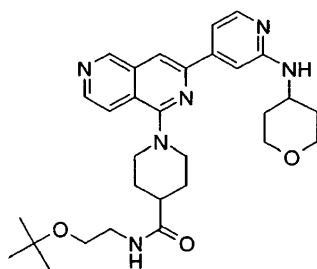
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5F: MS (ESI) m/z 483.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J = 5.9$ [0438] Hz, 1 H), 8.00 - 7.96 (m, 1 H), 7.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.46 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.07 - 4.17 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.61 - 3.48 (m, 4 H), 3.18 - 3.06 (m, 2 H), 2.72 - 2.60 (m, 1 H), 2.30 - 2.15 (m, 2 H), 2.07 - 1.85 (m, 6 H).

BP. 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperidina-4-carboxílico acid (2-metoxietil)amida.



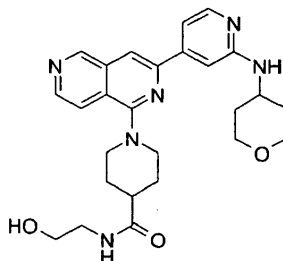
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 5G: MS (ESI) 491.1 m/z (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) (TFA salt) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 8.70 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 4.23 (d, $J = 12.9$ Hz, 2 H), 4.11 - 4.03 (m, 2 H), 3.97 - 3.85 (m, 1 H), 3.66 - 3.55 (m, 2 H), 3.53 - 3.47 (m, 2 H), 3.44 - 3.40 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 3.28 - 3.18 (m, 2 H), 2.66 - 2.52 (m, 1 H), 2.18 - 2.03 (m, 4 H), 2.01 - 1.89 (m, 2 H), 1.81 - 1.64 (m, 2 H).

BQ. 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperidina-4-carboxílico acid (2-tert-butoxietil)amida.



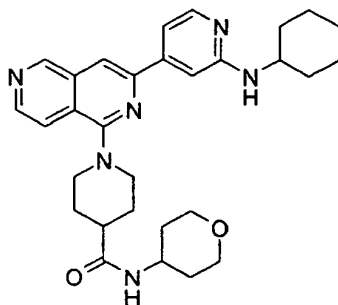
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 5H: MS (ESI) m/z 533.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.63 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.25 - 7.22 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.01 (br s, 1 H), 4.54 - 4.46 (m, 1 H), 4.15 - 3.97 (m, 5 H), 3.65 - 3.54 (m, 2 H), 3.49 - 3.44 (m, 4 H), 3.19 - 3.07 (m, 2 H), 2.49 - 2.34 (m, 1 H), 2.18 - 1.97 (m, 6 H), 1.21 (s, 9 H).

BR. 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperidina-4-carboxílico acid (2-hidroxietil) amida.



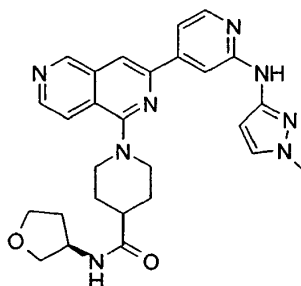
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5H by coupling a 4-aminotetrahidropirano, followed by acidic deprotection (TFA en CH₂Cl₂) de the tert-butilo éter para producir the title alcohol : MS (ESI) *m/z* 477.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.22 - 8.15 (m, 1 H), 7.83 - 7.76 (m, 2 H), 7.27 - 7.24 (m, 2 H), 6.08 - 5.99 (m, 1 H), 4.17 - 3.98 (m, 5 H), 3.84 - 3.76 (m, 2 H), 3.67 - 3.57 (m, 2 H), 3.56 - 3.47 (m, 2 H), 3.20 - 3.09 (m, 2 H), 2.53 - 2.41 (m, 1 H), 2.39 - 2.26 (m, 1 H), 2.23 - 2.02 (m, 7 H), 1.70 - 1.60 (m, 2 H).

BS. (tetrahidropiran-4-il)-amida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



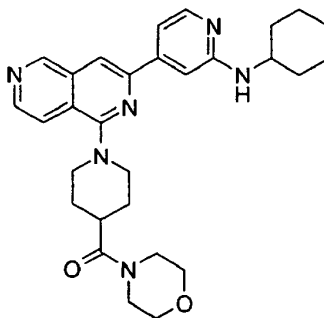
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 7D: MS (ESI) *m/z* 515.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 8.59 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.00 [0447] (s, 1 H), 7.97 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.28 (dd, J=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.10 - 4.22 (m, 2 H), 3.88 - 4.03 (m, 3 H), 3.65 - 3.78 (m, 1 H), 3.45 - 3.57 (m, 2 H), 3.11 - 3.24 (m, 2 H), 2.46 - 2.61 (m, 1 H), 2.04 - 2.20 (m, 4 H), 1.92 - 2.01 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 4 H), 1.67 - 1.77 (m, 1 H), 1.42 - 1.64 (m, 4 H), 1.23 - 1.39 (m, 3 H).

BT. (tetrahidrofuran-3-il)amida del ácido (3' R)-1-[3-[2-(1-Metil-1 H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico



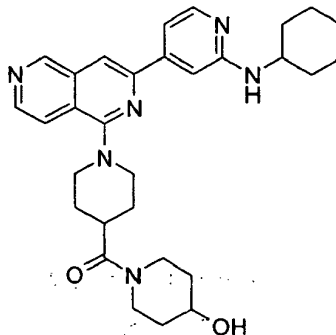
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5I: MS (ESI) *m/z* 499.1 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.41 (m, 1 H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.29 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.78 - 5.67 (m, 1 H), 4.66 - 4.52 (m, 1 H), 4.16 - 4.06 (m, 2 H), 4.04 - 3.93 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.86 - 3.77 (m, 2 H), 3.71 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1 H), 3.17 - 3.07 (m, 2 H), 2.44 - 2.26 (m, 2 H), 2.17 - 1.98 (m, 4 H), 1.88 - 1.78 (m, 1 H).

BU. {1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-il}-morfolin-4-il-metanona.



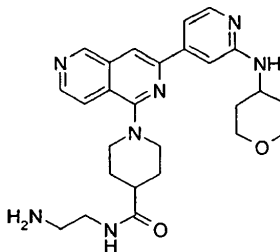
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 7E: MS (ESI) m/z 501.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.56 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H), 7.99 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.93 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.24 (dd, $J=5.6$, 1.5 Hz, 1 H), 4.06 - 4.17 (m, 2 H), 3.58 - 3.75 (m, 9 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 2.95 - 3.06 (m, 1 H), 2.02 - 2.18 (m, 4 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 1.76 - 1.85 (m, 2 H), 1.64 - 1.74 (m, 1 H), 1.40 - 1.54 (m, 2 H), 1.21 - 1.37 (m, 3 H).

BV. 1-{3-[2-(Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidin-4-il}-(4-hidroxipiperidin-1-il)-metanona.



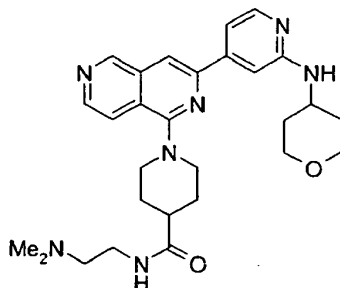
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 7F: MS (ESI) m/z 515.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.56 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.90 - 8.02 (m, 3 H), 7.37 (s, 1 H), 7.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 4.07 - 4.18 (m, 2 H), 3.93 - 4.02 (m, 1 H), 3.83 - 3.92 (m, 1 H), 3.63 - 3.75 (m, 1 H), 3.34 - 3.45 (m, 1 H), 3.10 - 3.27 (m, 3 H), 2.98 - 3.09 (m, 1 H), 1.96 - 2.17 (m, 4 H), 1.76 - 2.00 (m, 6 H), 1.62 - 1.75 (m, 1 H), 1.38 - 1.59 (m, 4 H), 1.21 - 1.36 (m, 4 H).

BW. 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico acid (2-aminoetil)amida.



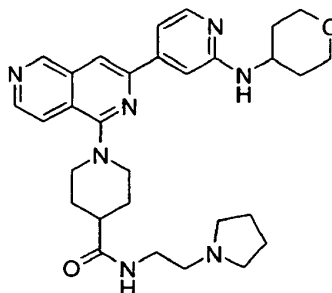
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 5J: MS (ESI) m/z (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) (TFA salt) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 8.69 (d, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.01 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.27 - 4.17 (m, 1 H), 4.11 - 4.01 (m, 2 H), 3.97 - 3.85 (m, 1 H), 3.65 - 3.55 (m, 2 H), 3.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 3.26 - 3.14 (m, 2 H), 3.13 - 3.04 (m, 2 H), 2.66 - 2.51 (m, 1 H), 2.16 - 1.99 (m, 6 H), 1.82 - 1.63 (m, 2 H).

BX. 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico acid (2-dimetilaminoetil)amida.



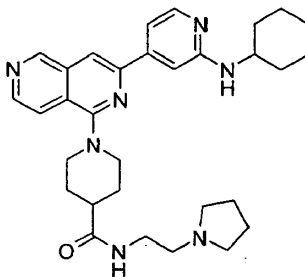
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5K: MS (ESI) m/z 504.2 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) (TFA salt) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 8.68 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.03 - 7.98 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.92 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 4.20 (d, $J=12.1$ Hz, 2 H), 4.05 (dd, $J=12.3, 3.7$ Hz, 2 H), 3.95 - 3.84 (m, 1 H), 3.65 - 3.52 (m, 4 H), 3.25 - 3.10 (m, 3 H), 2.96 (s, 6 H), 2.66 - 2.47 (m, 1 H), 2.17 - 1.96 (m, 6 H), 1.80 - 1.64 (m, 2 H), 1.43 - 1.30 (m, 1 H).

BY. 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico acid (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida.



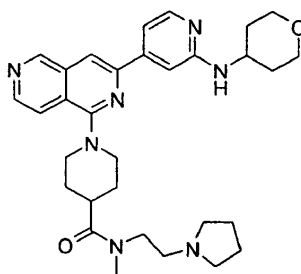
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5L: MS (ESI) m/z 530.4 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.55 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.71 - 7.84 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.11 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 3.87 - 4.01 (m, 3 H), 3.78 - 3.87 (m, 2 H), 3.30 - 3.41 (m, 2 H), 3.12 (d, $J=19.2$ Hz, 2 H), 2.99 (d, $J=23.2$ Hz, 2 H), 1.74 - 1.92 (m, 8 H), 1.60 (br. s., 4 H), 1.28 - 1.49 (m, 6 H).

BZ. (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



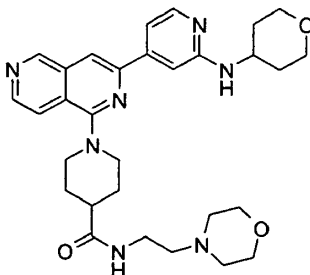
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5L: MS (ESI) m/z 528.4 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.99 - 8.08 (m, 2 H), 7.77 - 7.90 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.14 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 3.96 - 4.07 (m, 2 H), 3.74 (br. s., 1 H), 3.13 - 3.24 (m, 2 H), 2.97 - 3.13 (m, 2 H), 1.81 - 2.04 (m, 8 H), 1.56 - 1.79 (m, 8 H), 1.10 - 1.42 (m, 8 H).

CA. Metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



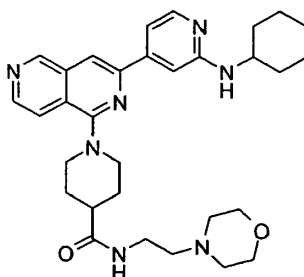
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5M: MS (ESI) m/z 544.4 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.86 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.18 (dd, $J=5.6, 1.5$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 3.93 - 4.09 (m, 3 H), 3.82 - 3.91 (m, 2 H), 3.46 - 3.55 (m, 1 H), 3.37 - 3.46 (m, 3 H), 3.11 - 3.19 (m, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 2.89 - 2.97 (m, 1 H), 2.87 (s, 2 H), 2.57 - 2.64 (m, 1 H), 2.36 - 2.48 (m, 2 H), 1.85 - 2.03 (m, 4 H), 1.73 - 1.85 (m, 2 H), 1.60 - 1.74 (m, 4 H), 1.37 - 1.54 (m, 2 H).

CB. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



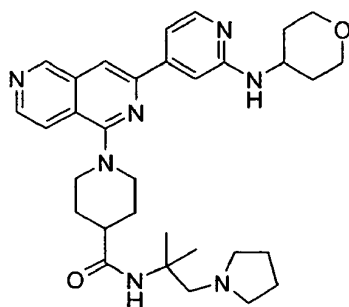
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5N: MS (ESI) m/z 546.3 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.35 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.85 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.18 (dd, $J=5.4, 1.4$ Hz, 1 H), 6.58 - 6.75 (m, 1 H), 3.93 - 4.08 (m, 3 H), 3.83 - 3.93 (m, 2 H), 3.57 (br. s., 4 H), 3.34 - 3.48 (m, 2 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 2.29 - 2.48 (m, 6 H), 1.77 - 2.01 (m, 6 H), 1.36 - 1.52 (m, 2 H).

CC. (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 1-{3-[2-(Ciclohexilaminopiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



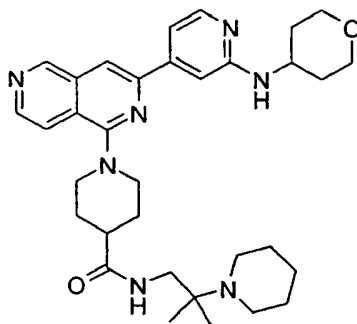
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5N: MS (ESI) m/z 544.4 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.86 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.80 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.15 (dd, $J=5.4, 1.4$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 4.02 (d, $J=12.9$ Hz, 2 H), 3.68 - 3.82 (m, 1 H), 3.53 - 3.60 (m, 5 H), 3.16 - 3.24 (m, 3 H), 3.00 - 3.14 (m, 2 H), 1.82 - 2.01 (m, 8 H), 1.69 - 1.78 (m, 3 H), 1.53 - 1.66 (m, 1 H), 1.09 - 1.41 (m, 7 H).

CD. (1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



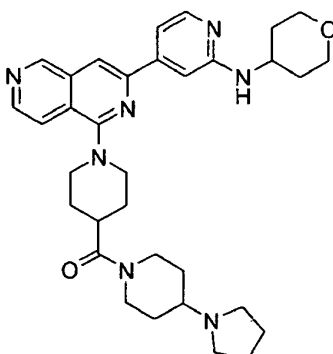
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 7G: MS (ESI) m/z 558.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.85 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.18 (dd, $J=5.3, 1.5$ Hz, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 3.93 - 4.09 (m, 3 H), 3.84 - 3.94 (m, 2 H), 3.36 - 3.48 (m, 2 H), 2.96 - 3.09 (m, 2 H), 2.68 (s, 2 H), 2.52 - 2.59 (m, 4 H), 1.75 - 1.98 (m, 7 H), 1.60 - 1.71 (m, 4 H), 1.36 - 1.54 (m, 2 H), 1.24 (s, 6 H).

CE. (2-metil-2-piperidin-1-il-propil)-amida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



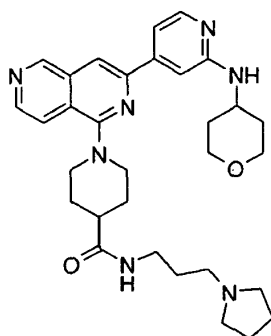
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 50: MS (ESI) m/z 572.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.28 (s, 1 H), 8.57 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.29 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 2 H), 3.91 - 4.05 (m, 3 H), 3.52 - 3.63 (m, 2 H), 3.26 (s, 2 H), 3.13 - 3.23 (m, 2 H), 2.53 - 2.68 (m, 5 H), 1.91 - 2.18 (m, 6 H), 1.52 - 1.69 (m, 6 H), 1.39 - 1.51 (m, 2 H), 1.07 (s, 6 H).

CF. (4-Pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-(1-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidin-4-il)-metanona.



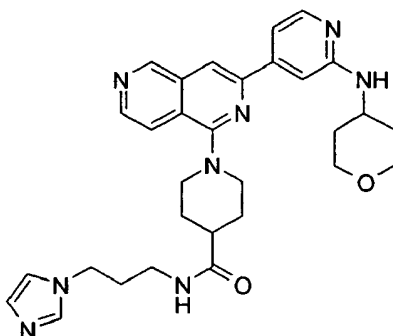
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5P: MS (ESI) m/z 570.4 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.18 (dd, $J=5.4, 1.5$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 4.16 - 4.28 (m, 1 H), 3.93 - 4.06 (m, 4 H), 3.84 - 3.92 (m, 2 H), 3.37 - 3.49 (m, 2 H), 3.08 - 3.21 (m, 4 H), 2.90 - 3.04 (m, 1 H), 2.68 - 2.84 (m, 1 H), 2.14 - 2.31 (m, 1 H), 1.75 - 2.03 (m, 9 H), 1.67 (br. s., 4 H), 1.40 - 1.55 (m, 3 H), 1.19 - 1.41 (m, 2 H).

CG. (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



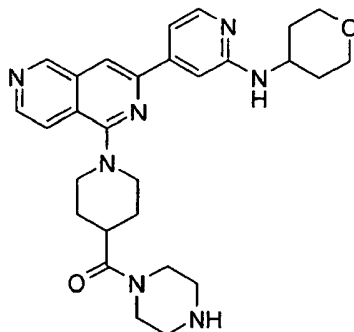
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5Q: MS (ESI) m/z 544.4 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.07 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.82 - 7.91 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.18 (dd, $J=5.4$, 1.4 Hz, 1 H), 6.65 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 3.93 - 4.09 (m, 3 H), 3.82 - 3.92 (m, 2 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 2.99 - 3.16 (m, 4 H), 2.33 - 2.47 (m, 7 H), 1.80 - 1.99 (m, 6 H), 1.63 - 1.70 (m, 4 H), 1.53 - 1.63 (m, 2 H), 1.38 - 1.53 (m, 2 H).

CH. (3-imidazol-1-ilpropil)amida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



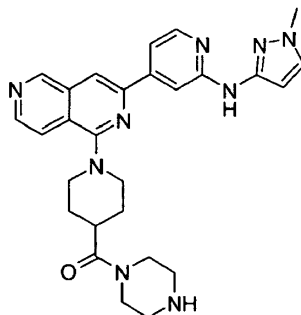
El compuesto del título puede prepararse a partir de la amida del Ejemplo 5R: MS (ESI) m/z 541.2 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 8.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 7.79 - 7.75 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 5.49 - 5.41 (m, 1 H), 4.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 4.13 - 3.95 (m, 7 H), 3.65 - 3.52 (m, 2 H), 3.41 - 3.30 (m, 2 H), 3.18 - 3.05 (m, 2 H), 2.41 - 2.27 (m, 1 H), 2.15 - 1.93 (m, 8 H), 1.64 - 1.57 (m, 2 H).

CI. Piperazin-1-il-(1-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidin-4-il)-metanona.



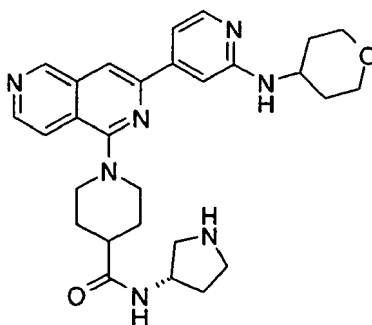
El compuesto del título puede prepararse por acoplamiento de la amida del Ejemplo 7H a 4-aminotetrahidropirano, seguido por eliminación del grupo BOC protector usando $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$: MS (ESI) m/z 502.3 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 8.62 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.19 (dd, $J=5.4$, 1.4 Hz, 1 H), 6.65 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 3.93 - 4.07 (m, 3 H), 3.83 - 3.93 (m, 2 H), 3.55 - 3.74 (m, 4 H), 3.37 - 3.48 (m, 2 H), 3.09 - 3.21 (m, 2 H), 2.90 - 3.04 (m, 5 H), 1.77 - 2.01 (m, 6 H), 1.39 - 1.53 (m, 2 H).

CJ. (1-{3-[2-(1-Metil-1 H-pirazol-3-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidin-4-il)-piperazin-1-il-metanona.



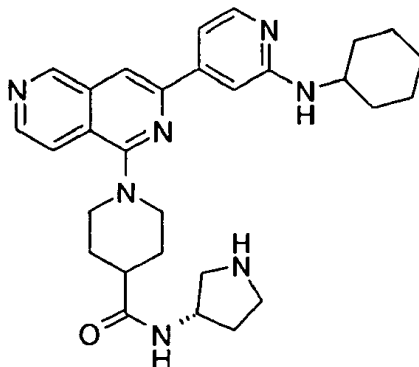
El compuesto del título puede prepararse por acoplamiento de la amida del Ejemplo 7H to 1-metil-1 H-pirazol-3-ilamina, seguido por eliminación del grupo BOC protector usando TFA/CH₂Cl₂: MS (ESI) m/z 498.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 8.63 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.22 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.89 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=5.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.03 - 4.11 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.53 - 3.72 (m, 4 H), 3.12 - 3.23 (m, 2 H), 2.89 - 3.04 (m, 5 H), 1.77 - 2.02 (m, 4 H).

CK. (S)-pirrolidin-3-ilamida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



El compuesto del título puede prepararse por acoplamiento de la amida del Ejemplo 5V a 4-aminotetrahidropirano, seguido por eliminación del grupo BOC protector usando TFA/CH₂Cl₂: MS (ESI) m/z 502.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1 H), 8.55 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.91 - 8.06 (m, 3 H), 7.79 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.12 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 4.04 - 4.18 (m, 1 H), 3.87 - 4.02 (m, 3 H), 3.76 - 3.87 (m, 2 H), 2.90 - 3.05 (m, 4 H), 2.79 - 2.88 (m, 1 H), 2.57 - 2.67 (m, 1 H), 2.30 - 2.40 (m, 2 H), 1.71 - 1.97 (m, 8 H), 1.49 - 1.62 (m, 1 H), 1.32 - 1.47 (m, 3 H).

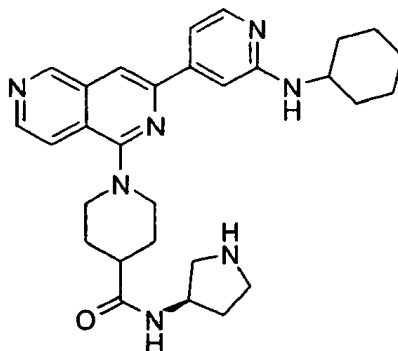
CL. (S)-pirrolidin-3-ilamida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



El compuesto del título puede prepararse por acoplamiento de la amida del Ejemplo 5V to ciclohexilamina, seguido por eliminación del grupo BOC protector usando TFA/CH₂Cl₂: MS (ESI) m/z 500.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1 H), 8.62 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.85 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.14 (dd, J=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 4.07 - 4.27 (m, 1 H), 3.97 - 4.07 (m, 2 H), 3.66 - 3.81 (m, 1 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 2.97 - 3.13 (m, 3 H), 2.80 - 2.94 (m, 1 H), 2.64 - 2.77 (m, 1 H), 2.29 - 2.47 (m, 1 H), 1.80 -

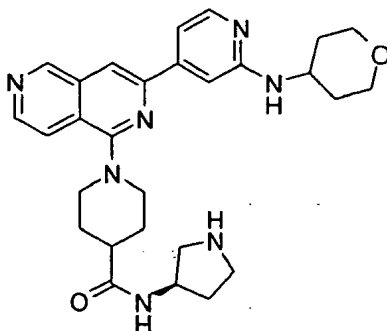
2.08 (m, 7 H), 1.67 - 1.78 (m, 3 H), 1.57 - 1.64 (m, 1 H), 1.44 - 1.55 (m, 1 H), 1.28 - 1.41 (m, 2 H), 1.11 - 1.28 (m, 3 H).

5 **CM. (R)-pirrolidin-3-ilamida el ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico**



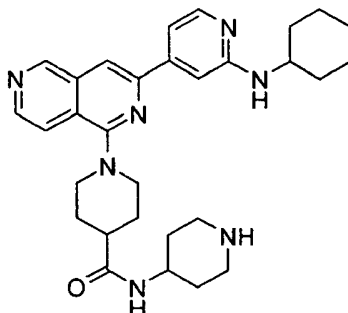
10 El compuesto del título puede prepararse por acoplamiento de la amida del Ejemplo 5W to ciclohexilamina, seguido por eliminación del grupo BOC protector usando TFA/CH₂Cl₂: MS (ESI) m/z 500.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 8.68 - 8.90 (m, 2 H), 8.64 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.05 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.40 (br. s., 1 H), 7.24 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 4.23 - 4.35 (m, 1 H), 3.98 - 4.09 (m, 2 H), 3.63 - 3.80 (m, 1 H), 3.15 - 3.27 (m, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 2 H), 2.92 - 3.04 (m, 1 H), 2.32 - 2.48 (m, 1 H), 2.07 - 2.22 (m, 1 H), 1.81 - 2.03 (m, 7 H), 1.68 - 1.80 (m, 3 H), 1.54 - 1.66 (m, 1 H), 1.20 - 1.44 (m, 5 H).

15 **CN. (R)-pirrolidin-3-ilamida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico**



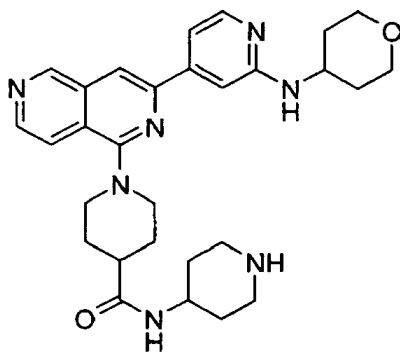
20 El compuesto del título puede prepararse por acoplamiento de la amida del Ejemplo 5W a 4-aminotetrahidropirano, seguido por eliminación del grupo BOC protector usando TFA/CH₂Cl₂: MS (ESI) m/z 502.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.98 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.18 (dd, J=5.5, 1.5 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.11 - 4.26 (m, 1 H), 3.93 - 4.07 (m, 3 H), 3.82 - 3.94 (m, 2 H), 3.37 - 3.50 (m, 2 H), 2.96 - 3.13 (m, 4 H), 2.88 - 2.96 (m, 1 H), 2.75 - 2.88 (m, 1 H), 2.55 - 2.68 (m, 1 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 1.81 - 2.01 (m, 7 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.46 (d, J=39.5 Hz, 2 H).

25 **CO. Piperidin-4-ilamida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico**



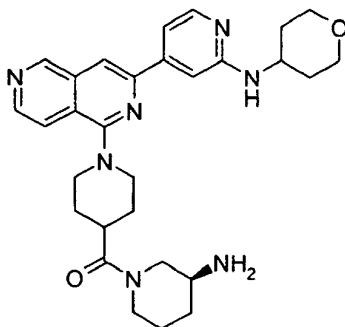
El compuesto del título puede prepararse por acoplamiento de la amida del Ejemplo 5X to ciclohexilamina, seguido por eliminación del grupo BOC protector usando TFA/CH₂Cl₂: MS (ESI) m/z 514.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.61 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.86 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.14 (dd, J=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 6.50 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 3.96 - 4.09 (m, 2 H), 3.66 - 3.82 (m, 1 H), 3.57 - 3.69 (m, 1 H), 2.92 - 3.11 (m, 4 H), 2.52 - 2.64 (m, 2 H), 2.34 - 2.46 (m, 1 H), 1.79 - 2.00 (m, 6 H), 1.66 - 1.78 (m, 4 H), 1.53 - 1.66 (m, 1 H), 1.12 - 1.40 (m, 8 H).

CP. Piperidin-4-ilamida del ácido 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carboxílico



El compuesto del título puede prepararse por acoplamiento de la amida del Ejemplo 5X a 4-aminotetrahidropirano, seguido por eliminación del grupo BOC protector usando TFA/CH₂Cl₂: MS (ESI) m/z 516.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.86 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.18 (dd, J=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 3.92 - 4.09 (m, 3 H), 3.85 - 3.92 (m, 2 H), 3.53 - 3.65 (m, 1 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 2.99 - 3.12 (m, 2 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 2.33 - 2.47 (m, 3 H), 1.79 - 2.01 (m, 6 H), 1.62 - 1.70 (m, 2 H), 1.37 - 1.53 (m, 2 H), 1.17 - 1.30 (m, 2 H).

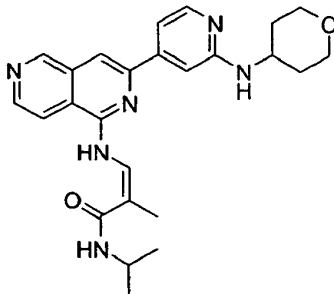
CQ. ((S)-3-Aminopiperidin-1-il)-(1-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il} -piperidin-4-il)-metanona.



El compuesto del título puede prepararse por acoplamiento de la amida del Ejemplo 5Y a 4-aminotetrahidropirano, seguido por eliminación del grupo BOC protector usando TFA/CH₂Cl₂: MS (ESI) m/z 516.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.87 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.19 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 3.94 - 4.14 (m, 4 H), 3.81 - 3.92 (m, 3 H), 3.39 -

3.49 (m, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 2 H), 2.88 - 3.04 (m, 2 H), 2.75 - 2.87 (m, 1 H), 2.59 - 2.75 (m, 1 H), 1.59 - 2.04 (m, 9 H), 1.38 - 1.57 (m, 3 H), 1.15 - 1.35 (m, 2 H).

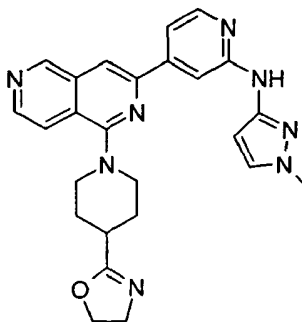
CR. (Z)- N-Isopropil-2-metil-3-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ilamino}-acrilamida.



5 El compuesto del título puede prepararse por acoplamiento de la amida del Ejemplo 6 a 4-aminotetrahidropiran: MS (ESI) m/z 447.4 ($M+1$).

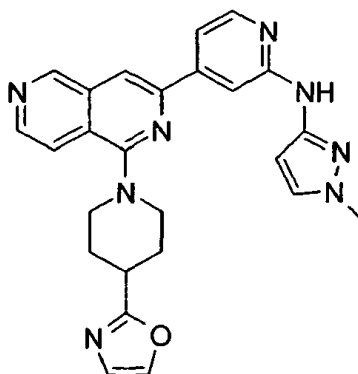
CS. (4-{1-[4-(4,5-Dihidrooxazol-2-il)piperidin-1-il]-[2,6]naftiridin-3-il}piridin-2-il)-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)amina.

10



15 El compuesto del título se prepara a partir del 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico acid (2-fluoroetil)amida del Ejemplo 5S: MS (ESI) m/z 455.1 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.61 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.77 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.29 (t, $J = 9.5$ Hz, 2 H), 4.12 - 4.02 (m, 2 H), 3.94 - 3.86 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.26 - 3.11 (m, 2 H), 2.72 - 2.57 (m, 1 H), 2.22 - 2.05 (m, 4 H).

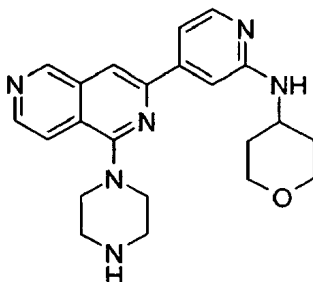
CT. (1-Metil-1 H-pirazol-3-il)-{4-[1-(4-oxazol-2-il)piperidin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}amina.



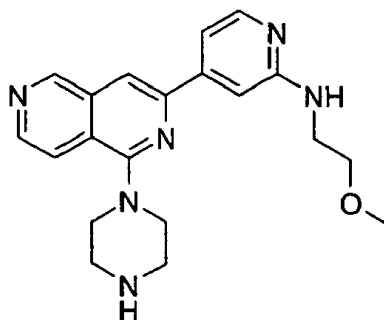
20 El compuesto del título se prepara a partir del 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico acid (2,2-difluoroetil)amida del Ejemplo 5T: MS (ESI) m/z 453.1 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.28 (s, 1 H), 8.63 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 8.30 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.45 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 4.15 - 4.04 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.34 - 3.24 (m, 2 H), 3.22 - 3.09 (m, 1 H), 2.35 - 2.17 (m, 4 H).

25

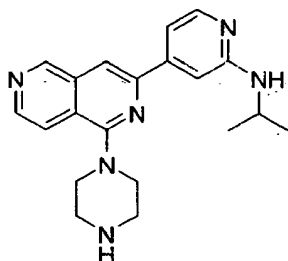
Ejemplo 9

A. 4-(1-Piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il)-(tetrahidropiran-4-il)amina.

- 5 A una suspensión de t-butil éster del ácido 4-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperazin-1-carboxílico (120 mg, 0.25 mmol) en 1.80 mL de DCM a 0°C se agrega 0.60 mL de TFA gota a gota a través de una pipeta. La solución resultante de color naranja marrón se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una hora, punto después del cual se concentra in vacuo para producir un aceite ámbar. El residuo se disuelve en MeOH y una pequeña cantidad de agua, luego se purifica por cromatografía de HPLC en fase reversa (columna X-Bridge C₁₈, rata de flujo = 40 mL/min, gradiente 10% → 80% acetonitrilo/solución acuosa 5 mM hidróxido de amonio durante 20 min) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (66 mg, 68%). MS (ESI) *m/z* 391.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.30 (d, , J = 1.0 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.03 (m, 2 H), 7.98 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.29 (dd, J = 5.7, 1.6 Hz, 1 H), 3.99 (m, 3 H), 3.59 (m, 6H), 3.14 (dd, J = 5.6, 4.0 Hz, 4 H), 2.03 (dd, J = 12, 2.8 Hz, 2 H), 1.58 (m, 2 H).
- 10
- 15 Los siguientes compuestos pueden prepararse con un método similar.

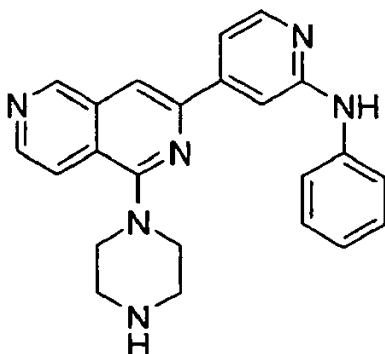
B. (2-Metoxietil)- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]amina.

- 20 MS (ESI) *m/z* 365.4 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ 9.36 (d, J = 0.76 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 0.76 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 5.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.71 (m, 1 H), 3.49 (m, 4 H), 3.43 (m, 4 H), 3.29 (s, 3 H), 2.98 (m, 4 H).

C. Isopropil- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]amina.

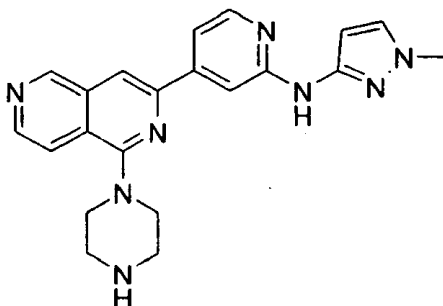
- 25 MS (ESI) *m/z* 349.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.31 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 8.04 (d, 2 H), 7.99 (d, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 4.05 (m, 1 H) 3.40 (m, 4 H), 3.15 (m, 4 H), 1.30 (d, 6 H).

D. Fenil- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina.



MS (ESI) m/z 383.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.29 (s, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.48 (m, 3 H), 7.30 (m, 2 H), 6.98 (t, 1 H), 3.55 (br d, 4 H), 3.10 (br d, 4 H).

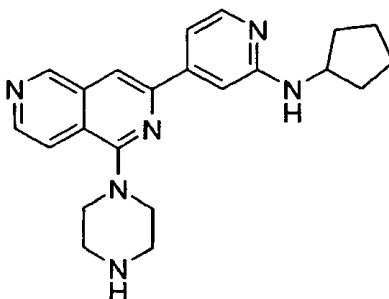
5 **E. (1-Metil-1 H-pirazol-3-il)- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina.**



MS (ESI) m/z 387.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.28 (s, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.52 (m, 4 H), 3.10 (br d, 4H).

10

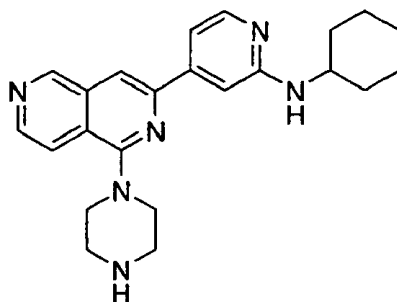
F. Ciclopentil- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina.



MS (ESI) m/z 375.2 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.26 (s, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.99 (d, 2 H), 7.94 (d, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 3.56 (dd, 4 H), 3.13 (dd, 4 H), 2.02 (m, 2 H), 1.77 (m, 2H), 1.64 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H).

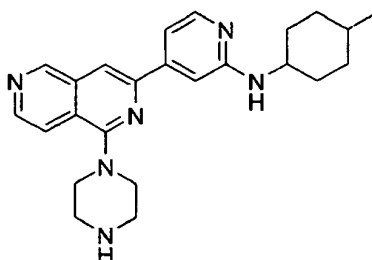
15

G. Ciclohexil- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina.



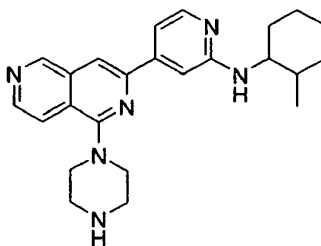
MS (ESI) m/z 389.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.35 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 3.80 - 3.71 (m, 1 H), 3.71 (s, 1 H), 3.63 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.20 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 2.15 - 2.08 (m, 2 H), 1.90 - 1.82 (m, 2 H), 1.78 - 1.71 (m, 1 H), 1.58 - 1.46 (m, 2 H), 1.40 - 1.09 (m, 3 H).

H. (4-Metilciclohexil)- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina.



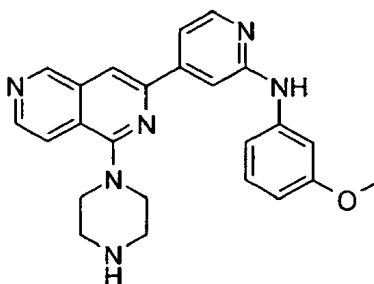
MS (ESI) m/z 403.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.25 (s, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.94 (m, 3 H), 7.33 (s, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 3.53 (dd, 4 H), 3.11 (dd, 4 H), 2.08 (d, 1 H), 1.80-1.65 (m, 3 H), 1.60 (m, 1 H), 1.38 (m, 2 H), 1.25 (m, 1 H), 1.10 (m, 1 H), 0.95 (ddd, 3 H).

I. (2-Metilciclohexil)- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina.

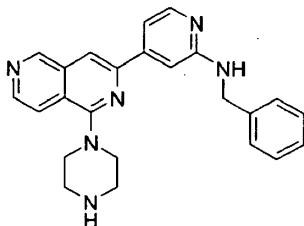


MS (ESI) m/z 403.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.29 (s, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 7.99 (m, 3 H), 7.38 (s, 1 H), 7.22 (dd, 1 H), 3.58 (dd, 4 H), 3.41 (m, 1 H), 3.12 (dd, 4 H), 2.07 (m, 1 H), 1.90-1.55 (m, 4 H), 1.45 (m, 2 H), 1.32 (m, 1 H), 1.18 (m, 1 H), 1.0 (dd, 3 H).

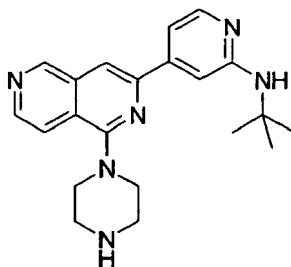
J. (3-Metoxifenil)- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina.



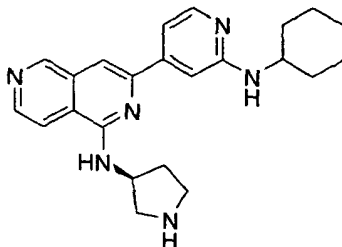
MS (ESI) m/z 413.3 (M+1).

K. Benzil- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina.

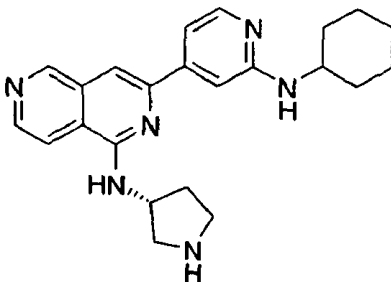
MS (ESI) m/z 396.5 (M+1).

5 L. tert-Butil- [4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-amina.

10 HRMS (ESI) m/z 363.2301 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.35 (s, 1 H), 8.61 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.90 - 7.83 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.16 - 7.10 (m, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 3.48 - 3.39 (br m, 4 H), 3.05 - 2.95 (br m, 4 H), 2.48 - 2.23 (br s, 1 H), 1.43 (s, 9 H).

M. [3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-(S)-pirrolidin-3-ilamina.

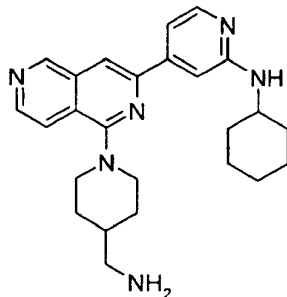
15 HRMS (ESI) m/z 389.2466 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.16 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 5.68 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 5.31 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 5.68 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.24 - 7.13 (m, 2 H), 6.07 (br s, 1 H), 4.86 (dd, J = 6.32, 3.16 Hz, 1 H), 4.77 - 4.62 (m, 1 H), 3.83 - 3.61 (m, 2 H), 3.37 (dd, J = 11.31, 6.13 Hz, 1 H), 3.30 - 3.20 (m, 1 H), 3.17 (dd, J = 11.37, 2.78 Hz, 1 H), 3.11 - 2.99 (m, 1 H), 2.40 - 2.26 (m, 1 H), 2.20 - 2.03 (m, 2 H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.53 (m, 3 H), 1.52 - 1.11 (m, 5 H).

20 N. [3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-(R)-pirrolidin-3-ilamina.

HRMS (ESI) m/z 389.2454 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.20 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 5.56 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 3.79 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 5.31 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.12 (d, J = 6.57 Hz, 1 H), 4.76 (br s,

1 H), 3.86 - 3.62 (m, 2 H), 3.15 - 2.92 (m, 4 H), 2.37 - 2.17 (m, 1 H), 2.08 - 1.89 (m, 3 H), 1.81 - 1.53 (m, 3 H), 1.42 - 1.08 (m, 6 H).

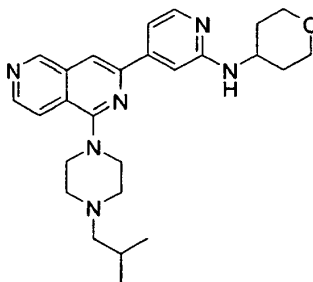
O. {4-[1-(4-Aminometilpiperidin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]piridin-2-il}ciclohexilamina.



MS (ESI) m/z 417.3 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 4.11 (d, 2 H), 3.69 (m, 1 H), 3.13 (t, 2 H), 2.76 (d, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 1.80 (m, 3 H), 1.69 (m, 1 H), 1.61 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H), 1.28 (m, 3 H).

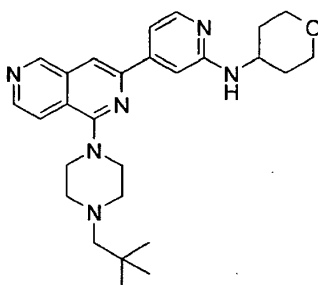
Ejemplo 10

A. {4-[1-(4-Isobutilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]piridin-2-il}-(tetrahidropiran-4-il)amina.



El compuesto del título se prepara mediante aminación reductiva del 4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]-(tetrahidropiran-4-il)amina con 2-metilpropionaldehído disponible comercialmente. Así, se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (339 mg, 1.59 mmol) a una solución de 4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]-(tetrahidropiran-4-il)amina (148 mg, 0.38 mmol) y 2-metilpropionaldehído (42 μL , 0.46 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) y se agita durante 12 horas. La reacción se concentra en un evaporador rotatorio y se purifica parcialmente en una columna de sílica gel con 12 g (Redisep, Isco) con un gradiente de 0 a 10% de metanol/ cloruro de metileno. El producto resultante se purifica adicionalmente mediante HPLC en fase reversa utilizando un gradiente de 30-95% de acetonitrilo/agua. Esto produce 41.2 mg (24%) después de la consolidación y concentración de las fracciones: HRMS (ESI) m/z 447.2717 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 5.31 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.30 - 7.28 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 4.57 (d, J = 7.96 Hz, 1 H), 4.15 - 3.98 (m, 3 H), 3.73 - 3.53 (m, 6 H), 2.73 (t, J = 4.55 Hz, 4 H), 2.25 (d, J = 7.33 Hz, 2 H), 2.15 (dd, J = 12.57, 2.08 Hz, 2 H), 1.98 - 1.77 (m, 1 H), 1.70 - 1.54 (m, 2 H), 0.99 (d, J = 6.57 Hz, 6 H).

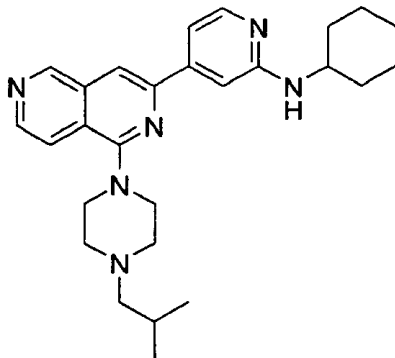
B. (4-[1-[4-(2,2-Dimetilpropil)piperazin-1-il]-[2,6]naftiridin-3-il]piridin-2-il)-(tetrahidropiran-4-il) amina.



Este compuesto se prepara por aminación reductiva de 4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]-(tetrahidropiran-4-il)amina con 2,2-dimetilpropionaldehído comercialmente disponible: HRMS (ESI) m/z 461.3041 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 6.06 Hz, 1 H), 7.81 (d,

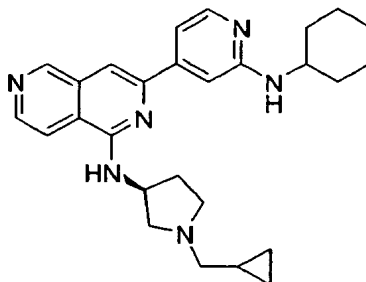
J = 5.68 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.27 - 7.23 (m, 2 H), 4.73 (br s, 1 H), 4.10 - 3.97 (m, 3 H), 3.66 - 3.52 (m, 6 H), 2.88 - 2.77 (m, 4 H), 2.21 (s, 2 H), 2.12 (dd, J = 12.63, 2.02 Hz, 2 H), 1.67 - 1.53 (m, 2 H), 0.94 (s, 9 H).

C. Ciclohexil-[4-[1-(4-isobutylpiperazin-1-il)-[2,6]naftiridin-3-il]piridin-2-il]amina.



El compuesto del título se prepara por aminación reductiva de ciclohexil- [4-(1-piperazin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]amina con 2-metilpropanal comercialmente disponible: HRMS (ESI) m/z 445.3087 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 8.61 (d, J = 5.68 Hz, 1 H), 8.20 - 8.14 (m, 1 H), 7.81 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.24 - 7.18 (m, 2 H), 4.61 (d, J = 7.71 Hz, 1 H), 3.77 - 3.65 (m, 1 H), 3.65 - 3.57 (m, 4 H), 2.74 - 2.65 (m, 3 H), 2.22 (d, J = 7.33 Hz, 2 H), 2.13 (dd, J = 12.63, 3.16 Hz, 2 H), 1.98 - 1.74 (m, 4 H), 1.73 - 1.62 (m, 1 H), 1.54 - 1.38 (m, 2 H), 1.35 - 1.20 (m, 3 H), 0.96 (d, J = 6.57 Hz, 6 H).

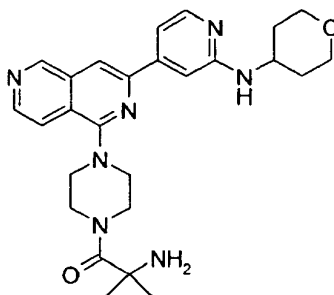
D. [3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-((S)-1-ciclopropilmetilpirrolidin-3-il)amina.



El compuesto del título se prepara por aminación reductiva [3-(2-ciclohexilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-((S)-pirrolidin-3-il)amina con ciclopropanocarbaldéhid comercialmente disponible: HRMS (ESI) m/z 443.2932 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.16 (s, 1 H), 8.57 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5.56 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 5.80 (d, J = 6.82 Hz, 1 H), 4.99 - 4.88 (m, 1 H), 4.60 (d, J = 7.96 Hz, 1 H), 3.75 - 3.59 (m, 1 H), 3.11 - 3.01 (m, 1 H), 2.96 (dd, J = 9.98, 2.91 Hz, 1 H), 2.83 (dd, J = 9.98, 6.69 Hz, 1 H), 2.60 - 2.48 (m, 1 H), 2.47 - 2.32 (m, 3 H), 2.18 - 2.06 (m, 2 H), 1.93 - 1.83 (m, 1 H), 1.83 - 1.73 (m, 2 H), 1.72 - 1.61 (m, 1 H), 1.51 - 1.36 (m, 2 H), 1.34 - 1.16 (m, 4 H), 1.00 - 0.86 (m, 2 H), 0.57 - 0.48 (m, 2 H), 0.15 (q, J = 4.88 Hz, 2 H).

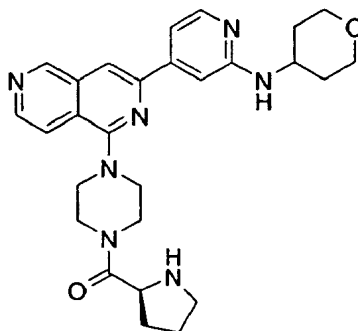
Ejemplo 11

A. 2-Amino-2-metil-1-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-il) propan-1-ona.



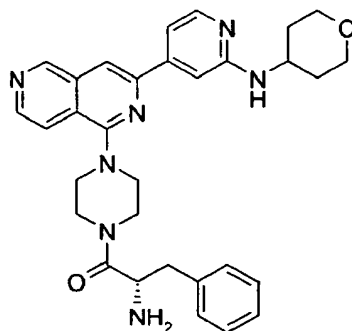
El compuesto de título se prepara por acilación de 4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-(tetrahidropiran-4-il)amina con ácido 2-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico disponible comercialmente seguido por eliminación del grupo portector BOC. Así, se mezclan y agitan en dimetilformamida (6 ml) durante 10 minutos el ácido 2-tert-butoxicarbonilamino-2-metilpropiónico (108.2 mg, 0.5 mmol) y HBTU (235.9 mg, 0.67 mmol). Luego se agrega a la reacción una mezcla de 4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-(tetrahidropiran-4-il)amina (161 mg, 0.42 mmol) y trietilo amina (57.8 μ L, 0.42 mmol) en dimetilformamida (1 mL) y se agita durante 12 horas adicionales. La mezcla se concentra en un evaporador rotatorio y se purifica parcialmente sobre una columna de sílica gel con 12 g (Redisep, Isco) usando un gradiente de 0 a 10% de metanol/cloruro de metileno. Esto da 241 mg del éster tert-butilico del ácido [1,1-dimetil-2-oxo-2-(4-{3-[2-(tetrahidropirano-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]-piperazin-1-il)-etil]-carbámico. Este compuesto (238 mg, 0.42 mmol) se agita en ácido fórmico (5 ml) durante 12 horas. Esta mezcla se concentra en el evaporador rotatorio y el residuo se trata con bicarbonato de sodio saturado. Se extrae con cloruro de metileno, el cual se lava con salmuera, se separa y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración seguida por purificación en HPLC en fase reversa utilizando un gradiente de 25-80% de acetonitrilo/agua, produce 71 mg (36%) de producto en forma de un sólido blanco después de la consolidación y concentración de las fracciones: HRMS (ESI) m/z 476.2767 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 5.43 Hz, 1 H), 7.85 - 7.77 (m, 2 H), 7.23 (d, J = 5.43 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 4.56 (d, J = 7.96 Hz, 1 H), 4.16 (br s, 3 H), 4.09 - 3.97 (m, 3 H), 3.66 - 3.51 (m, 6 H), 2.11 (dd, J = 12.57, 1.96 Hz, 2 H), 1.73 - 1.51 (m, 4 H), 1.48 (s, 6 H).

B. (S)-Pirrolidin-2-il-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-il) metanona.



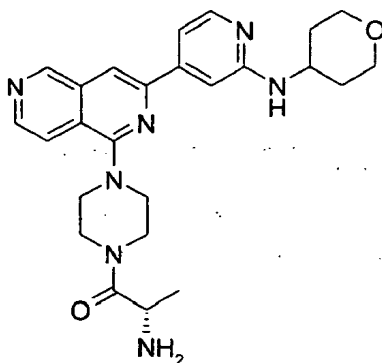
El compuesto del título se prepara por acilación de 4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-(tetrahidropiran-4-il)amina con 1- tert-butil éster del ácido (S)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico comercialmente disponible seguido por eliminación del grupo BOC protector: HRMS (ESI) m/z 488.2752 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 8.67 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 5.43 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 5.37, 1.45 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 4.55 (d, J = 7.96 Hz, 1 H), 4.16 - 3.90 (m, 6 H), 3.89 - 3.71 (m, 2 H), 3.70 - 3.47 (m, 6 H), 3.29 - 3.13 (m, 1 H), 2.96 - 2.79 (m, 1 H), 2.47 (br s, 1 H), 2.24 - 2.05 (m, 3 H), 1.93 - 1.67 (m, 3 H), 1.66 - 1.48 (m, 2 H).

C. (S)-2-Amino-3-fenil-1-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-il)propan-1-ona.



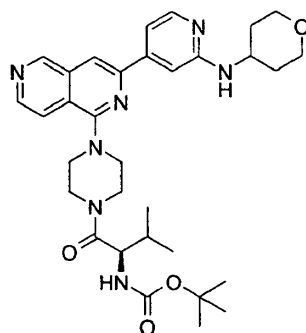
5

10



15

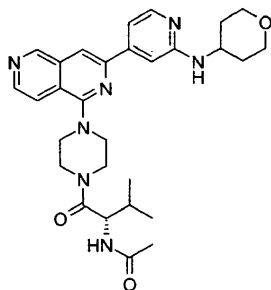
20



El compuesto del título de prepara por acilación de 4-(1-Piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il)-(tetrahidropiran-4-il)amina con ácido (R)-2- tert-butoxicarbonilamino-3-metilbútrico comercialmente disponible. HRMS (ESI) m/z

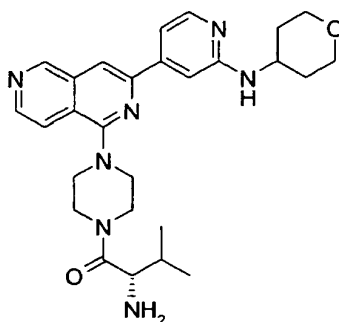
590.3469 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 8.66 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 5.31 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 5.43 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 5.42 (d, J = 9.22 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 4.55 (dd, J = 9.22, 5.81 Hz, 1 H), 4.14 - 3.76 (m, 6 H), 3.71 - 3.46 (m, 6 H), 2.11 (dd, J = 12.19, 1.58 Hz, 2 H), 2.07 - 1.96 (m, 1 H), 1.91 (br s, 1 H), 1.66 - 1.52 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.01 (d, J = 6.69 Hz, 3 H), 0.94 (d, J = 6.69 Hz, 3 H).

F. N-[(S)-2-Metil-1-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]}piperazin-1-carbonil)propil]acetamida.



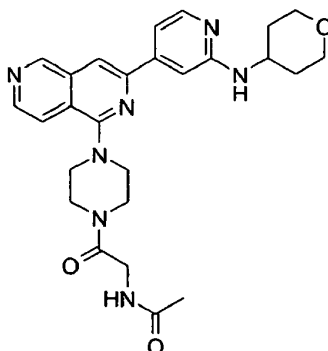
El compuesto del título de prepara por acilación de 4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il)-(tetrahidropiran-4-il)amina con ácido (S)-2-acetilamino-3-metilbutírico comercialmente disponible: HRMS (ESI) m/z 532.3059 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 5.43, 1.01 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.51 (d, J = 8.84 Hz, 1 H), 4.91 (dd, J = 8.91, 6.38 Hz, 1 H), 4.75 - 4.64 (m, 1 H), 4.13 - 3.92 (m, 4 H), 3.92 - 3.80 (m, 2 H), 3.67 - 3.48 (m, 6 H), 2.16 - 1.99 (m, 8 H), 1.66 - 1.52 (m, 2 H), 1.00 (d, J = 6.69 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.82 Hz, 3 H).

G. (S)-2-Amino-3-metil-1-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]}piperazin-1-il)butan-1-ona.



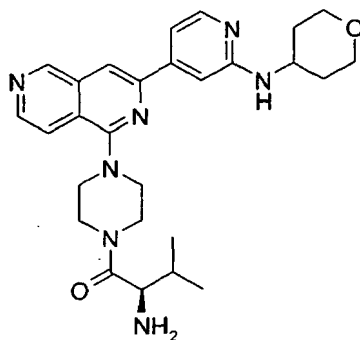
El compuesto del título de prepara por acilación de 4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il)-(tetrahidropiran-4-il)amina con ácido (S)-2- tert-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico: HRMS (ESI) m/z 490.2910 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 5.68 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 5.43 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 5.43, 1.26 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 4.60 (d, J = 7.96 Hz, 1 H), 4.12 - 3.88 (m, 4 H), 3.80 (t, J = 4.55 Hz, 2 H), 3.68 - 3.47 (m, 7 H), 2.10 (dd, J = 12.51, 2.02 Hz, 2 H), 2.01-1.76 (m, 4 H), 1.65 - 1.50 (m, 2 H), 1.03 (d, J = 6.82 Hz, 3 H), 0.94 (d, J = 6.82 Hz, 3 H).

H. N-[2-Oxo-2-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il]}piperazin-1-il)etil] acetamida.



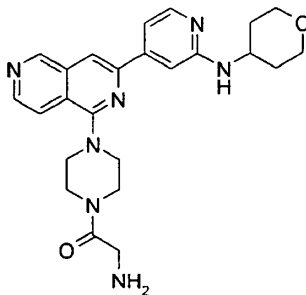
El compuesto del título se prepara por acilación de 4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)amina con ácido acetilamino-acético comercialmente disponible: HRMS (ESI) m/z 490.2543 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 8.67 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 5.43 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J = 5.43, 1.52 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.66 (br s, 1 H), 4.64 (d, J = 6.44 Hz, 1 H), 4.17 (d, J = 3.92 Hz, 2 H), 4.11 - 3.98 (m, 3 H), 3.98 - 3.89 (m, 2 H), 3.73 (dd, J = 6.32, 3.54 Hz, 2 H), 3.65 - 3.51 (m, 5 H), 2.16 - 2.03 (m, 6 H), 1.66 - 1.50 (m, 2 H).

I. (R)-2-Amino-3-metil-1-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperazin-1-il)butan-1-ona.



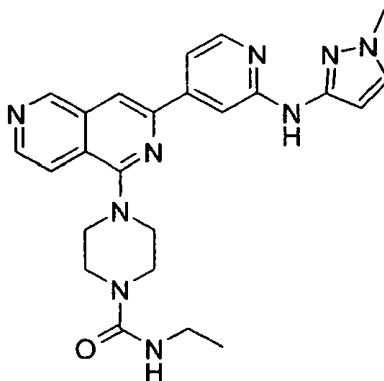
El compuesto del título se prepara por acilación de 4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)amina con ácido (R)-2- tert-butoxicarbonilamino-3-metilbutírico disponible comercialmente: HRMS (ESI) m/z 490.2918 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.32 (s, 1 H), 8.67 (d, J = 5.68 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 5.43 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J = 5.43, 1.39 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 4.75 (br s, 1 H), 4.12 - 3.89 (m, 5 H), 3.82 (t, J = 4.55 Hz, 2 H), 3.70 - 3.48 (m, 7 H), 2.12 (dd, J = 12.38, 2.02 Hz, 2 H), 1.99 - 1.87 (m, 1 H), 1.77 (br s, 2 H), 1.66 - 1.53 (m, 2 H), 1.05 (d, J = 6.82 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 6.82 Hz, 3 H).

J. 2-Amino-1-(4-{3-[2-(tetrahidropiran-4-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperazin-1-il)etanona.



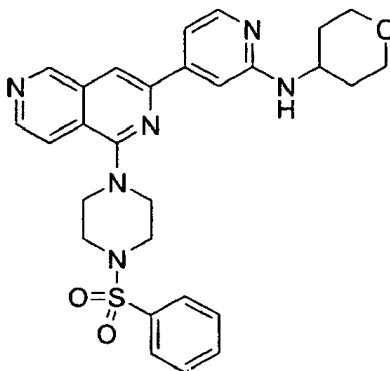
Este compuesto se prepara por acilación de 4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il-(tetrahidropiran-4-il)amina con ácido tert-butoxicarbonilamino-acético disponible comercialmente seguido por desprotección ácida del grupo BOC: HRMS (ESI) m/z 448.2459 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.31 (s, 1 H), 8.66 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 5.43 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 5.37, 0.95 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 4.55 (d, J = 7.96 Hz, 1 H), 4.11 - 3.98 (m, 3 H), 3.98 - 3.91 (m, 2 H), 3.74 - 3.66 (m, 2 H), 3.64 - 3.53 (m, 8 H), 2.11 (dd, J = 12.51, 1.89 Hz, 2 H), 1.70 (br s, 2 H), 1.63 - 1.51 (m, 2 H).

K. Etilamida del ácido 4-{3-[2-(1-Metil-1 H-pirazol-3-ilamino)piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}piperazin-1-carboxílico.



MS (ESI) m/z 486.2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.20 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.52 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.16 - 8.06 (m, 2 H), 7.94 (s, 1 H), 7.85 - 7.76 (m, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.33 - 7.25 (m, 1 H), 6.34 - 6.23 (m, 2 H), 3.92 - 3.83 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.55 - 3.45 (m, 2 H), 3.01 - 2.86 (m, 2 H), 2.58 - 2.48 (m, 2 H), 1.93 - 1.79 (m, 1 H), 1.75 - 1.61 (m, 2 H), 1.14 - 0.99 (m, 2 H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)

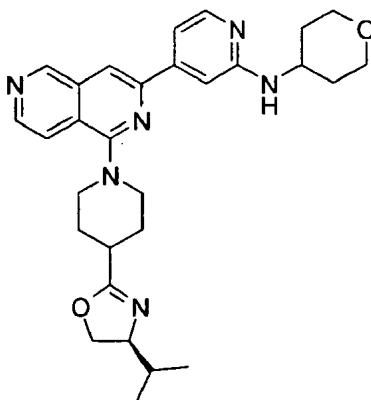
L. {4-[1-(4-Benzenesulfonilpiperazin-1-il)- [2,6]naftiridin-3-il]piridin-2-il}(tetrahidropiran-4-il)amina.



HRMS (ESI) m/z 531.2178 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 5.56 Hz, 1 H), 7.88 - 7.80 (m, 3 H), 7.80 - 7.73 (m, 1 H), 7.73 - 7.66 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.14 (d, J = 5.56 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 4.06 - 3.94 (m, 1 H), 3.94 - 3.84 (m, 2 H), 3.63 - 3.52 (m, 4 H), 3.49 - 3.38 (m, 2 H), 3.27 - 3.19 (m, 4 H), 1.92 (dd, J = 12.63, 2.27 Hz, 1 H), 1.41 - 1.53 (m, 2 H).

Ejemplo 12

A. (4-{1-[4-((S)-4-Isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-1-il]-[2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}(tetrahidropiran-4-il)amina.



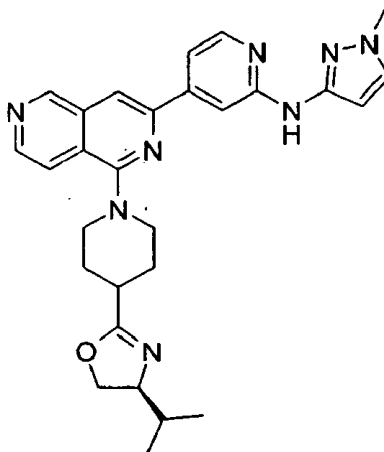
Al ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico preparado anteriormente (aproximadamente 1.93 mmol) en DMF (15 mL) se agrega DIEA (1.15 mL, 8.69 mmol), L-valinol (0.600 g, 5.80 mmol), PyBOP (3.00 g, 5.80 mmol), y HOBt (0.783 g, 5.80 mmol) en secuencia. La mezcla se agita a temperature ambiente durante 1 hora antes de ser concentrada in vacuo. El residuo se toma en CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lava adicionalmente con LiCl acuoso al 10% y luego salmuera. La capa organica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra para dar ácido 1-[3-[2-(cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico ((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)amida El cual se usa sin purificación adicional.

El ácido 1-[3-[2-(cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]piperidina-4-carboxílico ((S)-1-hidroximetil-2-metilpropil)amida crudo (aproximadamente 1.93 mmol) se toma en CH₂Cl₂ (20 mL), Et₃N (0.81 mL, 5.79 mmol) y se trata con cloruro de metanosulfonilo (0.22 mL, 2.89 mmol). Después de 2 horas, se agrega cloruro de metanosulfonilo adicional (1.5 equivalentes). Después de 2 horas adicionales se agregan Et₃N (3 equivalente). Después de 2 horas más, la reacción se termina según se juzga por LCMS la mezcla se diluye con CH₂Cl₂ (40 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). La capa acuosa se extrae adicionalmente con CH₂Cl₂ (2 X 50 mL). Las capas orgánicas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran. El residuo se separa a través de cromatografía instantánea (5-10% MeOH/EtOAc) para dar 3-(2-cloropiridin-4-il)-1-[4-((S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-1-il]-[2,6]naftiridina. MS (ESI) *m/z* 436.0 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1H NMR δ ppm 9.28 (s, 1 H), 8.65 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.80 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.30 - 4.22 (m, 1 H), 3.92 - 4.10 (m, 4 H), 3.24 - 3.12 (m, 2 H), 2.72 - 2.59 (m, 1 H), 2.22 - 1.99 (m, 4 H), 1.86 - 1.74 (m, 1 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3 H).

El compuesto del título se prepara a partir de 3-(2-cloropiridin-4-il)-1-[4-((S)-4-isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-1-il]-[2,6]naftiridina tal como se describe anteriormente en el Ejemplo 8A: MS (ESI) *m/z* 501.1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm ¹H NMR 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.88 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.18 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.22 (dd, J=9.6, 8.3 Hz, 1 H), 3.81 - 4.05 (m, 7 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 3.11 - 3.22 (m, 2 H), 2.57 - 2.69 (m, 1 H), 1.86 - 2.11 (m, 6 H), 1.60 - 1.72 (m, 1 H), 1.39 - 1.53 (m, 2 H), 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.84 (d, J=6.8 Hz, 3 H).

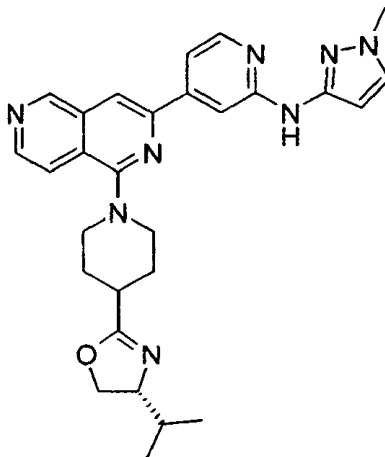
Los compuestos que siguen se preparan mediante un método similar.

B. (4-{1-[4-((S)-4-Isopropil-4,5-dihidrooxazol-2-il)piperidin-1-il]-[2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)amina.



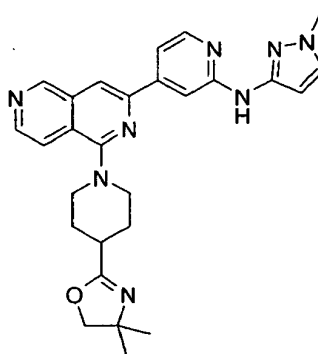
MS (ESI) m/z 497.2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 8.63 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.26 - 4.18 (m, 1 H), 4.05 - 3.97 (m, 2 H), 3.97 - 3.91 (m, 1 H), 3.90 - 3.82 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.27 - 3.16 (m, 2 H), 2.69 - 2.60 (m, 1 H), 2.10 - 1.99 (m, 2 H), 2.00 - 1.89 (m, 2 H), 1.71 - 1.61 (m, 1 H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

C. (4-{1-[4-((R)-4-Isopropil-4,5-dihidrooxazo)-2-il]piperidin-1-il}-[2,6]naftiridin-3-il}-piridin-2-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)amina.



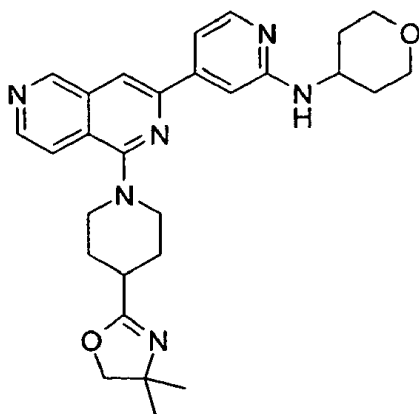
MS (ESI) m/z 497.2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.26 (s, 1 H), 8.61 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.47 - 7.41 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.02 - 6.87 (m, 1 H), 6.28 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 4.31 - 4.21 (m, 1 H), 4.12 - 4.03 (m, 2 H), 4.03 - 3.90 (m, 2 H), 3.88 - 3.82 (m, 3 H); 3.23 - 3.11 (m, 2 H), 2.72 - 2.58 (m, 1 H), 2.21 - 2.02 (m, 4 H), 1.88 - 1.73 (m, 1 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3 H).

D. (4-{1-[4-(4,4-Dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-piperidin-1-il]-[2,6]naftiridin-3-il}-piridin-2-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)amina.



MS (ESI) m/z 483.3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 8.59 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.46 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 4.09 - 3.99 (m, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.28 - 3.16 (m, 2 H), 2.64 - 2.52 (m, 1 H), 2.11 - 2.04 (m, 2 H), 2.03 - 1.97 (m, 2 H), 1.22 (s, 6 H).

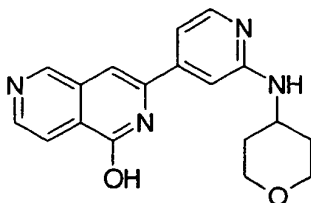
E. (4-{1-[4-(4,4-Dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-piperidin-1-il]-[2,6]naftiridin-3-il}-piridin-2-il)-(tetrahidropiran-4-il)amina.



MS (ESI) m/z 487.3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.36 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.18 (dd, J = 5.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.05 - 3.82 (m, 7 H), 3.48 - 3.38 (m, 2 H), 3.24 - 3.11 (m, 2 H), 2.65 - 2.55 (m, 1 H), 2.10 - 2.00 (m, 2 H), 1.98 - 1.84 (m, 4 H), 1.54 - 1.39 (m, 2 H), 1.19 (s, 6H).

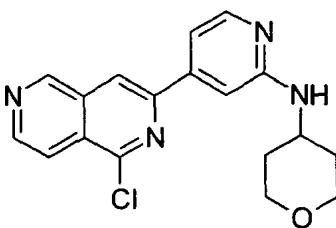
Ejemplo 13

A. 3-[2-(Tetrahidro-piran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-ol.



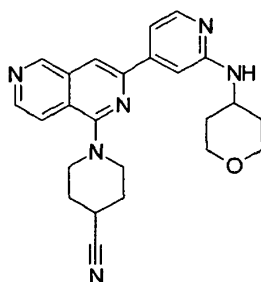
El compuesto del título puede prepararse from 1l y 4-aminotetrahidropiran por analogía con el método delineado en el Ejemplo 6AR: MS (ESI) m/z 323.2 (M+1).

B. [4-(1-Cloro-[2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-amina.



El compuesto del título puede prepararse a partir del intermediario 13A más arriba, por analogía con el método delineado en el Ejemplo 3C: MS (ESI) m/z 341.1 (M+1).

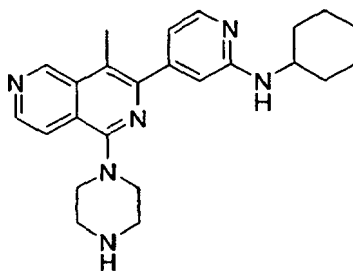
C. 1-{3-[2-(Tetrahidropiran-4-ilamino)-piridin-4-il]-[2,6]naftiridin-1-il}-piperidina-4-carbonitrilo.



El compuesto del título puede prepararse a partir del intermediario 2 más arriba y 4-cianopiperidina por analogía con el método delineado en el Ejemplo 4O: HRMS (ESI) m/z 415.2238 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.38 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.18 (dd, J = 5.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.06 - 3.93 (m, 1 H), 3.92 - 3.84 (m, 2 H), 3.73 - 3.61 (m, 2 H), 3.48 - 3.36 (m, 4 H), 3.27 - 3.18 (m, 1 H), 2.24 - 2.11 (m, 2 H), 2.10 - 1.98 (m, 2 H), 1.96 - 1.86 (m, 2 H), 1.54 - 1.38 (m, 2 H).

Ejemplo 14

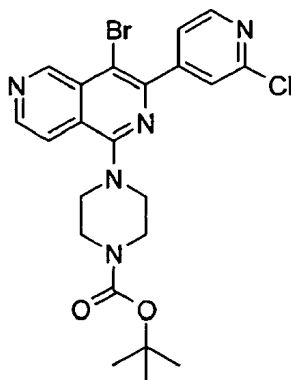
Ciclohexil- [4-(4-metil-1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)piridin-2-il]amina.



El compuesto del Ejemplo 1M puede tratarse por analogía con la preparación del Ejemplo 9A para producir el compuesto del título: HRMS (ESI) m/z 403.2609 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.49 (d, J = 0.76 Hz, 1 H), 8.68 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 5.31, 0.51 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 5.81, 0.76 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 5.18, 1.39 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.56 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 3.67 - 3.55 (m, 1 H), 3.45 - 3.39 (m, 4 H), 3.19 - 3.11 (m, 4 H), 2.67 (s, 3 H), 2.15 - 2.05 (m, 2 H), 1.83 - 1.71 (m, 4 H), 1.70 - 1.61 (m, 1 H), 1.49 - 1.34 (m, 2 H), 1.33 - 1.22 (m, 2 H).

Ejemplo 15

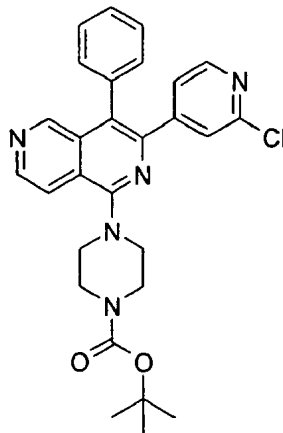
A. tert-butil éster del ácido 4-[4-Bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-carboxílico



Una solución de bromo (164 μL , 3.19 mmol) en cloruro de metileno (500 μL) se agrega gota a gota a una solución agitada de tert-butil éster del ácido 4-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperazin-1-carboxílico (1.23 g, 2.9 mmol) en cloruro de metileno (11.6 mL) durante 10 minutos. La reacción se juzga completa al cabo de los 10 minutos a través TLC (sílica gel, 80% de acetato de etilo/ hexanos como eluyente). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (150 mL) y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido por cloruro de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra para dar 1.43 g de producto (rendimiento del 98%) en forma de una espuma amarilla. MS (ESI) m/z 504.12/506.14/508.20 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.72 (d, J = 0.51 Hz, 1 H), 8.80 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 8.52 (dd, J = 5.18, 0.63 Hz, 1 H),

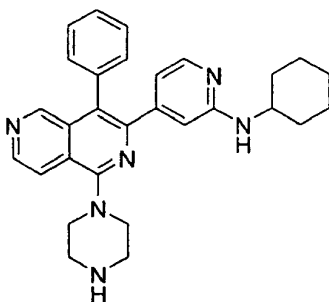
7.80 (dd, $J = 5.81, 0.76$ Hz, 1 H), 7.75 - 7.72 (m, 1 H), 7.64 (dd, $J = 5.18, 1.39$ Hz, 1 H), 3.74 - 3.66 (m, 4 H), 3.54 - 3.45 (m, 4 H), 1.50 (s, 9 H).

B. tert-butil éster del ácido 4-[3-(2-Cloropiridin-4-il)-4-fenil- [2,6]naftiridin-1-il]piperazin-1-carboxílico



5 Se cargan como sólidos el tert-butil éster del ácido 4-[4-Bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperazin-1-carboxílico (94.7 mg, 0.188 mmol), ácido fenil borónico (34.38 mg, 0.282 mmol) y tetraquis trifenilfosfina paladio (21.7 mg, 0.02 mmol) en un matraz Schlenk de 50 mL bajo un balón de argón. Se agregan tolueno (10 ml) y etanol (3 ml) y la mezcla se agita hasta disolución. Se disuelve carbonato de sodio (136.6 mg, 1.29 mmol) en agua (5 ml) y esta solución se agrega a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se desgasifica por evacuación y la remplazo de la atmósfera por argón 3 veces. La mezcla de reacción se calienta entonces a 100°C en un baño de aceite. La reacción se sigue por LC/MS en fase reversa. Después de 40 minutos, se agrega rápidamente un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (10 mg, 0.012 mmol). Después de 2 horas, la reacción se retira del calor, se deja enfriar, se diluye con agua (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas de acetato de etilo se combinan y se secan sobre sulfato de sodio, luego se filtran y concentran hasta obtener 172.6 mg de un aceite color marrón. El residuo se purifica en una columna de sílica gel de 12 g de RediSep utilizando un gradiente de 50% de acetato de etilo/heptano hasta 80% durante 10 minutos. Se obtienen 58.9 mg de producto (63% de rendimiento): MS (ESI) m/z 502.29/506.14/504.21 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 8.72 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J = 5.31$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.52 - 7.44 (m, 3 H), 7.41 (s, 1 H), 7.31 - 7.22 (m, 2 H), 7.10 (dd, $J = 5.18, 1.39$ Hz, 1 H), 3.81 - 3.69 (m, 4 H), 3.62 - 3.49 (m, 4 H), 1.52 (s, 9 H).

C. Ciclohexil- [4-(4-fenil-1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)]piridin-2-il]amina.



25 Este compuesto se prepara a partir del Ejemplo 15B más arriba usando un método análogo al usado para preparar el Ejemplo 8A: HRMS (ESI) m/z 465.2770 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 8.64 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 5.31$ Hz, 1 H), 7.90 - 7.84 (m, 1 H), 7.48 - 7.37 (m, 3 H), 7.32 - 7.27 (m, 2 H), 6.67 (dd, $J = 5.31, 1.52$ Hz, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 4.38 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 3.59 - 3.50 (m, 4 H), 3.24 - 3.15 (m, 4 H), 3.15 - 3.03 (m, 1 H), 1.88 - 1.58 (m, 6 H), 1.38 - 1.02 (m, 5 H).

30 Los compuestos que siguen se preparan por un método similar.

D. Ciclohexil-[4-[4-(4-fluorofenil)-1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il]-amina.

5

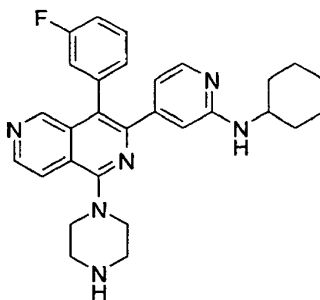
Cc1ccc(cc1)c2nc3ccncc3nc2N4CCN(CC4)I

10

C1CCN(C1)c2nc3ccccc3n2C(=O)N4CCCCC4

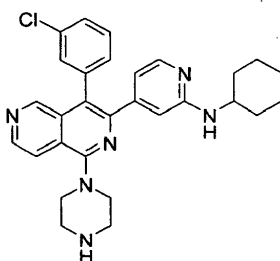
15

20



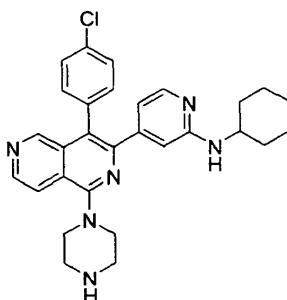
HRMS (ESI) m/z 483.2691 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.98 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.64 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 5.4, 0.6 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 5.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.40 (dt, J = 8.0, 6.1 Hz, 1 H), 7.14 - 7.08 (m, 1 H), 7.08 - 7.00 (m, 2 H), 6.62 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 4.43 (br d, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.60 - 3.48 (m, 4 H), 3.22 - 3.15 (m, 4 H), 3.15 - 3.06 (m, 1 H), 1.94 - 1.77 (m, 2 H), 1.77 - 1.57 (m, 3 H), 1.39 - 1.15 (m, 3 H), 1.15 - 1.03 (m, 2 H).

H. Ciclohexil-{4-[4-(3-clorofenil)-1-piperazin-1-il]-[2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}-amina.



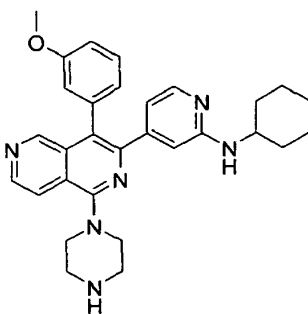
HRMS (ESI) m/z 499.2382 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.98 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.64 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J = 5.8, 0.8 Hz, 1 H), 7.41 - 7.37 (m, 1 H), 7.37 - 7.31 (m, 2 H), 7.14 (dt, J = 7.2, 1.5, 1.4 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 4.43 (br d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.58 - 3.50 (m, 4 H), 3.21 - 3.14 (m, 4 H), 3.15 - 3.05 (m, 1 H), 1.91 - 1.78 (m, 2 H), 1.76 - 1.57 (m, 3 H), 1.39 - 1.15 (m, 3 H), 1.15 - 1.03 (m, 2 H).

1. Ciclohexil-{4-[4-(4-clorofenil)-1-piperazin-1-il]-[2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}-amina.



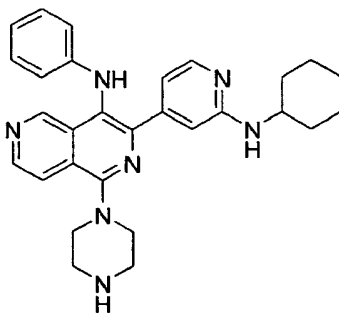
HRMS (ESI) m/z 499.2382 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.99 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 5.8, 0.5 Hz, 1 H), 7.44 - 7.39 (m, 2 H), 7.25 - 7.20 (m, 2 H), 6.64 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.48 (br d, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.57 - 3.51 (m, 4 H), 3.21 - 3.14 (m, 4 H), 3.13 - 3.01 (m, 1 H), 1.86 - 1.77 (m, 2 H), 1.77 - 1.56 (m, 3 H), 1.37 - 1.16 (m, 3 H), 1.16 - 1.03 (m, 2 H).

J. Ciclohexil-{4-[4-(3-metoxifenil)-1-piperazin-1-il]-[2,6]naftiridin-3-il]-piridin-2-il}-amina.



HRMS (ESI) m/z 495.2878 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.04 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.63 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J = 5.7, 0.9 Hz, 1 H), 7.38 - 7.31 (m, 1 H), 6.94 (ddd, J = 8.3, 2.5, 0.8 Hz, 1 H), 6.88 (dt, J = 7.6, 1.1 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 5.4, 1.4 Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 4.40 (br d, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.56 - 3.50 (m, 4 H), 3.22 - 3.15 (m, 4 H), 3.16 - 3.04 (m, 1 H), 1.89 - 1.58 (m, 5 H), 1.37 - 1.15 (m, 3 H), 1.15 - 1.03 (m, 2 H).

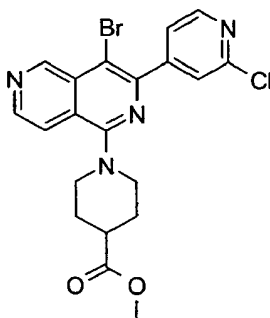
K. [3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)-1-piperazin-1-il]-[2,6]naftiridin-4-il]-fenilamina.



HRMS (ESI) m/z 480.2882 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.35 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 5.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.24 - 7.16 (m, 2 H), 6.92 - 6.82 (m, 2 H), 6.70 - 6.60 (m, 3 H), 5.53 (br s, 1 H), 4.53 (br d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.54 - 3.46 (m, 4 H), 3.23 - 3.05 (m, 5 H), 1.96 - 1.75 (m, 4 H), 1.70 - 1.50 (m, 3 H), 1.27 - 1.04 (m, 3 H).

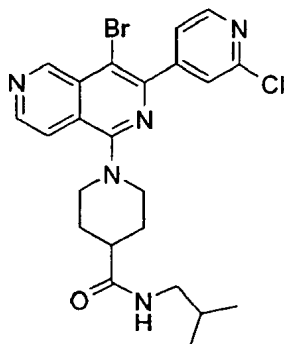
Ejemplo 16

A. Metil éster del ácido 1-[4-Bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



Se añade una solución de bromo (3.43 mL, 1 M CH_2Cl_2) a una solución de metil éster del ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico (1.25 g, 3.27 mmol) y CH_2Cl_2 (20 mL) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos la solución se detiene mediante la adición de una combinación 1:1 de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 5% y NaHCO_3 acuoso al 5% (150 mL). La mezcla resultante se diluye entonces con CH_2Cl_2 (150 mL). Las capas se separan entonces y la fase acuosa se extrae adicionalmente con CH_2Cl_2 (2 X 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan entonces (Na_2SO_4), se filtran y concentran. El residuo se separa entonces mediante cromatografía instantánea (50% EtOAc/heptano) para dar el éster metílico del ácido 1-[4-Bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico: MS (ESI) m/z 460.9, 462.8 & 464.8 (M+1).

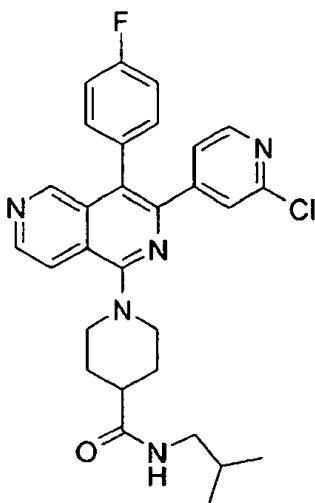
B. 1-[4-Bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico acid isobutilamida.



A una solución del éster metílico del ácido 1-[4-bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico (1.13 g, 2.45 mmol), THF (25 mL), y agua (5 mL) se agrega LiOH·H₂O (0.514 g, 12.2 mmol). Después de 5 horas, se agrega agua adicional (5 mL) y LiOH·H₂O (2 equivalentes). Después de 1 hora adicional, se agrega HCl en Et₂O (17.1 mL, 1 M). La mezcla resultante se seca entonces in vacuo para dar el ácido 1-[4-bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico crudo.

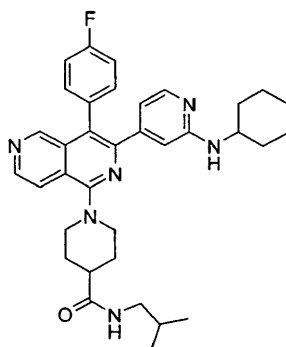
A una solución del ácido 1-[4-bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico (2.45 mmol) en DMF (15 mL) y CH₂Cl₂ (15 mL) se agrega isobutilo amina (0.73 mL, 7.34 mmol) y PyBOP® (3.82 g, 7.34 mmol). Después de horas el solvent se retira in vacuo y el residuo se separa por cromatografía instantánea (30-100% EtOAc/heptano) para dar la isobutil amida del ácido 1-[4-bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico: MS (ESI) m/z 501.9, 503.9, 506.0 (M+1).

C. isobutilamida del ácido 1-[3-(2-Cloropiridin-4-il)-4-(4-fluoro-fenil)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



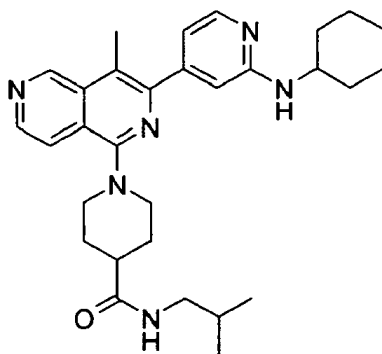
Una mezcla de isobutilamida del ácido 1-[4-bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico (0.390 g, 0.776 mmol), ácido 4-fluorofenilo borónico (0.108 g, 0.776 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0.032g, 0.038 mmol), Na₂CO₃ acuoso (0.78 mL, 2 M), y DME (10 mL) se calienta a 90°C durante 3 horas. Los solventes se eliminan entonces in vacuo y el residuo se separa por cromatografía instantánea (30-100% EtOAc/heptano) para dar la isobutilamida del ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)-4-(4-fluoro-fenil)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico: MS (ESI) m/z 518.1 (M+1).

D. Isobutilamida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilaminopiridin-4-il)-4-(4-fluorofenil)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



El compuesto del título se prepara a partir de la isobutilamida del ácido 1-[3-(2-cloropiridin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico por analogía con el Ejemplo 6AR: MS (ESI) m/z 581.2 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.78 (s, 1 H), 8.66 (d, $J=5.7$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 1 H), 7.75 (d, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.25 - 7.34 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 6.21 - 6.30 (m, 2 H), 3.90 - 4.03 (m, 2 H), 3.33 - 3.48 (m, 1 H), 2.97 - 3.10 (m, 2 H), 2.91 (t, $J=6.3$ Hz, 2 H), 2.37 - 2.47 (m, 1 H), 1.75 - 2.05 (m, 6 H), 1.62 - 1.74 (m, 3 H), 1.54 - 1.62 (m, 1 H), 1.20 - 1.35 (m, 2 H), 1.04 - 1.20 (m, 3 H), 0.85 (d, 6 H).

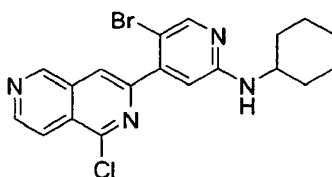
L. Isobutilamida del ácido 1-[3-(2-Ciclohexilamino-piridin-4-il)-4-metil-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



A la isobutilamida del ácido 1-[4-bromo-3-(2-cloropiridin-4-il)-[2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico descrita más arriba (320 mg, 0.636 mmol) en DMF (6.5 mL) se añade K_2CO_3 (264 mg, 1.91 mmol), trimetilboroxina (80 mg, 0.64 mmol). La mezcla se desgasifica con nitrógeno antes de agregar $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (74 mg, 0.0636 mmol). La reacción se sella y se calienta a 120°C durante la noche. Después de enfriar, la reacción se somete a partición entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica separada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra in vacuo. A una solución del residuo crudo en dioxano (7 mL) se añade ciclohexilamina (0.44 mL, 3.82 mmol) y NaOtBu (122 mg, 1.28 mmol). La solución se desgasifica con nitrógeno antes de la adición de $\text{Pd}((\text{tBu}_3\text{P})\text{P})_2$ (65 mg, 0.127 mmol). La reacción se calienta a 130°C durante 3 horas. Después de enfriamiento, la reacción se filtra sobre Celite, usando EtOAc y CH_2Cl_2 para lavar la torta del filtro. Los filtrados se diluye con CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica separada se lava con salmuera (3x), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por HPLC utilizando una columna RP_{18}X -bridge 30x100 mm y un sistema de gradiente de solventes desde 40 a 90% de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{water}$ para producir el compuesto del título: MS (ESI) m/z 501.3 ($M+1$); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 1.16 - 1.35 (m, 4 H), 1.37 - 1.53 (m, 3 H), 1.59 - 1.72 (m, 1 H), 1.72 - 1.85 (m, 4 H), 1.84 - 1.96 (m, 3 H), 1.98 - 2.14 (m, 4 H), 2.39 - 2.54 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.95 - 3.08 (m, 5 H), 3.63 - 3.73 (m, 1 H), 3.90 - 3.98 (m, 2 H), 6.72 (s, 2 H), 9.46 (s, 1 H).

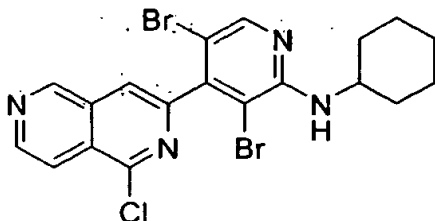
Ejemplo 17

A. [5-Bromo-4-(1-cloro-[2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexil-amina.



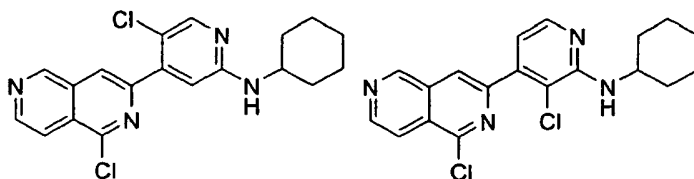
A una solución de [4-(1-cloro-[2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexil-amina Ejemplo 3C más arriba (230 mg, 0.678 mmol) en DMF (3.4 mL) a -10 °C, se agrega gota a gota una solución de NBS (120 mg, 0.67 mmol) en DMF. La reacción se diluye con CH₂Cl₂ y una solución saturada acuosa de NaCl. La fase orgánica separada se lava con salmuera (3x), dried over Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea usando 1 a 5% MeOH/CH₂Cl₂ para producir 300 mg del bromuro del título: MS (ESI) m/z 417.1, 419.1 (M+1).

B. Ciclohexil- [3,5-dibromo-4-(1-cloro-[2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-amina.



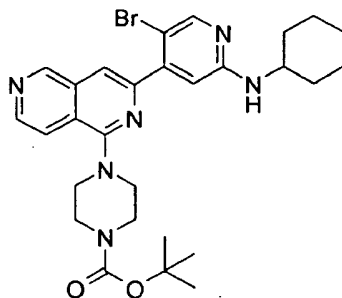
A una solución de la [4-(1-cloro-[2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexil-amina del Ejemplo 3C anterior (100 mg, 0.295 mmol) en DMF (3.0 mL) se añade NBS (108 mg, 0.6 mmol). Después de 18 horas, la reacción se somete a partición entre EtOAc y solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica separada se lava (3x) con salmuera, se secan (Na₂SO₄), y se concentra bajo presión reducida para producir el dibromuro del título: MS (ESI) m/z 495.0, 497.0, 499.0 (M+1).

C. [5-Cloro-4-(1-cloro-[2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexil-amina y [3-cloro-4-(1-cloro-[2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexil-amina.



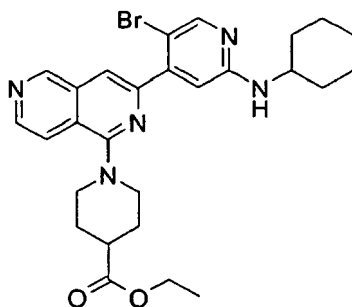
Una solución de [4-(1-cloro-[2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexil-amina del Ejemplo 3C anterior (338 mg, 1.00 mmol) y NCS (134 mg, 1.00 mmol) en DMF (10 mL) se calienta a 80°C. después del enfriamiento, la reacción se concentra in vacuo y el residuo se diluye con EtOAc y agua. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra bajo presión reducida para producir una mezcla 4:1 de los compuestos del título, con la 5-cloropiridina como regioisómero principal: MS (ESI) m/z 373.2 y 375.2 (M+1).

D. tert-butil éster del ácido 4-[3-(5-Bromo-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperazin-1-carboxílico



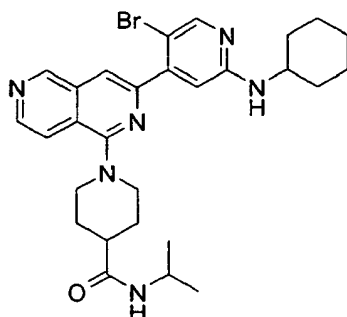
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 17A más arriba y t-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico por analogía con el método delineado para la preparación del Ejemplo 4O: MS (ESI) m/z 567.3 y 569.2 (M+1).

E. 1-[3-(5-Bromo-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico acid etil éster.



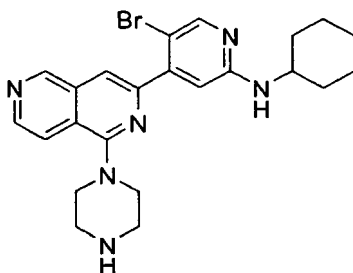
El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 17A más arriba y piperidina-4-carboxílico acid etil éster por analogía con el método delineado para la preparación del Ejemplo 4S: MS (ESI) m/z 538.4 y 540.4 (M+1).

5 **F. Isopropilamida del ácido 1-[3-(5-Bromo-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico**



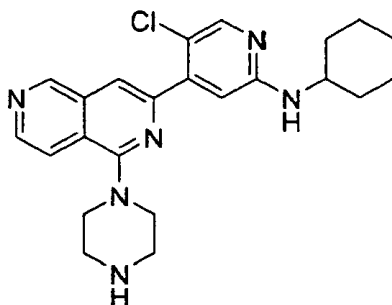
10 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 17E por hidrólisis del etil éster usando LiOH·H₂O y acoplamiento HATU del ácido carboxílico a isopropil amina produjo la N-isopropilamida. La amida se purifica usando RP HPLC en una columna X-Bridge RP18 30x100 mm usando un gradiente de 30 a 100% CH₃CN/H₂O: MS (ESI) m/z 551.2139 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.05 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.12 - 1.40 (m, 5 H), 1.54 - 1.65 (m, 1 H), 1.67 - 1.77 (m, 2 H), 1.78 - 1.99 (m, 6 H), 2.29 - 2.40 (m, 1 H), 2.91 - 3.04 (m, 2 H), 3.64 - 3.76 (m, 1 H), 3.80 - 3.91 (m, 1 H), 3.93 - 4.02 (m, 2 H), 6.70 - 6.80 (m, 2 H), 7.68 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.89 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.65 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 9.36 (s, 1 H).

15 **G. [5-Bromo-4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexil-amina.**



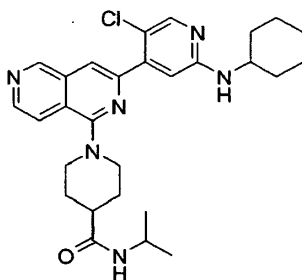
20 El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 17D (125 mg, 0.22 mmol) por eliminación del grupo protector BOC utilizando HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente. Los volátiles son eliminados bajo presión reducida y el residuo se somete a partición entre CH₂Cl₂ y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica separada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por RP HPLC utilizando 5 a 100% de CH₃CN/H₂O para producir el compuesto del título: MS (ESI) m/z 469.1505 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.27 - 1.53 (m, 5 H), 1.68 - 1.76 (m, 1 H), 1.82 - 1.90 (m, 2 H), 2.02 - 2.11 (m, 2 H), 3.50 - 3.56 (m, 4 H), 3.59 - 3.69 (m, 1 H), 3.78 - 3.86 (m, 4 H), 7.27 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.12 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.75 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 9.43 (s, 1 H).

25 **H. [5-Cloro-4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexil-amina.**



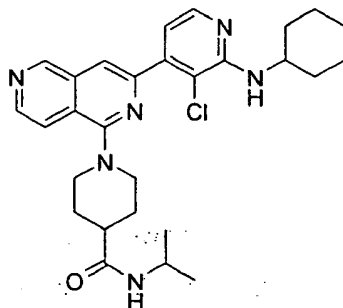
El compuesto del título se prepara a partir de la mezcla de cloruros del Ejemplo 17C y t-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico por analogía con el método delineado para la preparación del Ejemplo 40, seguido por eliminación del grupo protector BOC como en el Ejemplo 17G: MS (ESI) m/z 423.2061 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.25 - 1.58 (m, 5 H), 1.65 - 1.77 (m, 1 H), 1.82 - 1.92 (m, 2H), 2.03 - 2.13 (m, 2 H), 3.48 - 3.60 (m, 4 H), 3.66 - 3.75 (m, 1 H), 3.92 - 4.02 (m, 4 H), 7.65 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.76 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 8.86 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 9.97 (s, 1 H).

I. isopropilamida del ácido 1-[3-(5-Cloro-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico

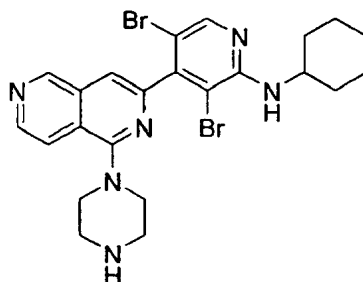


El compuesto del título se prepara a partir de la mezcla de cloruros como en el Ejemplo 17C más arriba y piperidina-4-carboxílico acid etil éster por analogía con el método delineado para la preparación del Ejemplo 17F. La hidrólisis del metil éster usando LiOH·H₂O y el acoplamiento con isopropilamina produjo la N-isopropilamida. Las amidas se separan por RP HPLC usando una columna X-Bridge C18 30 x 50 mm y 25-85% CH₃CN/H₂O: MS (ESI) m/z 507.264 y 509.264 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.19 - 1.35 (m, 3 H), 1.36 - 1.50 (m, 2 H), 1.61 - 1.72 (m, 1 H), 1.73 - 1.84 (m, 2 H), 1.85 - 1.94 (m, 2 H), 1.98 - 2.14 (m, 4 H), 2.37 - 2.52 (m, 1 H), 3.01 - 3.14 (m, 2 H), 3.61 - 3.72 (m, 1 H), 3.94 - 4.03 (m, 1 H), 4.04 - 4.16 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.96 - 8.00 (m, 2 H), 8.61 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H).

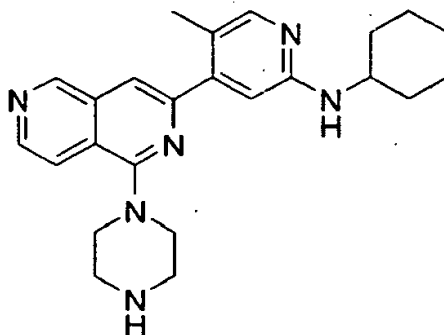
J. Isopropilamida del ácido 1-[3-(3-Cloro-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



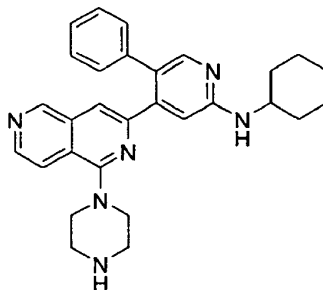
El compuesto del título se prepara a partir de la mezcla de cloruros como en el Ejemplo 17C más arriba y etil éster del ácido piperidina-4-carboxílico por analogía con el método delineado para la preparación del Ejemplo 17F. La hidrólisis del metil éster usando LiOH·H₂O y el acoplamiento con isopropilamina produce la N-isopropilamida. El compuesto del título es aislado por RP HPLC como componente menor: MS (ESI) m/z 507.26 y 509.26 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.24 - 1.54 (m, 5 H), 1.64 - 1.74 (m, 1 H), 1.76 - 1.93 (m, 4 H), 1.98 - 2.14 (m, 4 H), 2.37 - 2.50 (m, 1 H), 2.98 - 3.14 (m, 2 H), 3.87 - 4.03 (m, 2 H), 4.02 - 4.12 (m, 2 H), 6.85 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.92 - 8.04 (m, 2 H), 8.60 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 9.27 (s, 1 H).

K. [3,5-Dibromo-4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexilamina.

El compuesto del título se prepara a partir del Ejemplo 17B más arriba y t-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico por analogía con el método delineado para la preparación del Ejemplo 17G: MS (ESI) m/z 545.0649, 547.0550, y 549.0590 ($M+1$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.11 l - 1.37 (m, 4 H), 1.37 - 1.53 (m, 2 H), 1.58 - 1.82 (m, 2 H), 1.97 - 2.14 (m, 2 H), 3.00 - 3.20 (m, 4 H), 3.45 - 3.60 (m, 4 H), 3.88 - 4.04 (m, 1 H), 5.06 - 5.24 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.83 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.65 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 9.23 (s, 1 H).

L. [5-Metil-4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexil-amina.

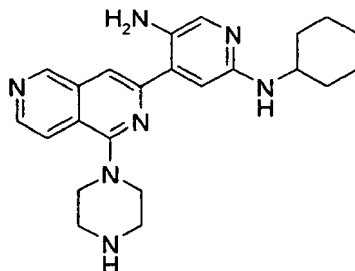
El tert-butil éster del ácido 4-[3-(5-Bromo-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperazin-1-carboxílico del Ejemplo 17D más arriba se hace reaccionar con trimetilboroxina por analogía con el Ejemplo 16L. La eliminación del grupo BOC usando el protocolo delineado en el Ejemplo 17G produce el compuesto del título: MS (ESI) m/z 403.2629 ($M+1$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1.09 - 1.42 (m, 5 H), 1.53 - 1.65 (m, 1 H), 1.66 - 1.77 (m, 2 H), 1.89 - 1.97 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.91 - 3.03 (m, 4 H), 3.33 - 3.40 (m, 4 H), 3.61 - 3.78 (m, 1 H), 6.20 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.79 - 7.96 (m, 2 H), 8.63 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H), 9.30 (s, 1 H).

M. [5-Fenil-4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexil-amina.

Una mezcla de tert-butil éster del ácido 4-[3-(5-bromo-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperazin-1-carboxílico del Ejemplo 17D anterior (200 mg, 0.352 mmol), Na_2CO_3 (254 mg, 2.40 mmol), ácido fenilo borónico (64 mg, 0.52 mmol) en tolueno (14 ml), EtOH (4.5 ml) y agua (7.3 ml) se desgasifica con nitrógeno. Se agrega el precatalizador $PdCl_2(dppf)_2$ (26 mg, 0.035 mmol) y la reacción se calienta a $100^\circ C$ durante 3 horas. Después de enfriamiento, la reacción se filtra a través de Celite y el filtrado se diluye con CH_2Cl_2 y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica separada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea utilizando 2.5 a 5% de MeOH/ CH_2Cl_2 para producir 170 mg del compuesto del título protegido con BOC. La eliminación del grupo BOC se efectúa en HCl 4 N en dioxano (10 mL) y

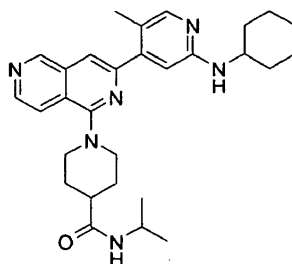
CH₂Cl₂ (2.0 ml). Después de terminar la reacción, los volátiles se eliminan in vacuo y el residuo se purifica por HPLC para producir el compuesto del título: MS (ESI) m/z 465.2776 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 - 1.37 (m, 3 H), 1.35 - 1.51 (m, 2 H), 1.57 - 1.71 (m, 1 H), 1.71 - 1.90 (m, 3 H), 2.06 - 2.20 (m, 2 H), 2.86 - 3.01 (m, 4 H), 3.06 - 3.19 (m, 4 H), 3.59 - 3.75 (m, 1 H), 4.61 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 7.15 - 7.21 (m, 3 H), 7.27 (d, J=0.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.55 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 9.05 (s, 1 H).

N. [5-Amino-4-(1-piperazin-1-il- [2,6]naftiridin-3-il)-piridin-2-il]-ciclohexil-amina.



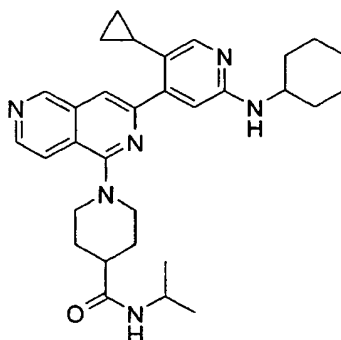
El compuesto del título se prepara a partir del bromuro Ejemplo 17D por analogía con el procedimiento delineado en el Ejemplo 17R, seguido por desprotección del grupo BOC para producir la piperidina del título: MS (ESI) m/z 404.2560 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.08 - 1.38 (m, 5 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.64 - 1.74 (m, 2 H), 1.86 - 1.96 (m, 2 H), 2.96 - 3.06 (m, 4 H), 3.24 - 3.47 (m, 4 H), 3.48 - 3.61 (m, 1 H), 5.36 - 5.49 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.90 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 9.36 (s, 1 H)

O. isopropilamida del ácido 1-[3-(5-Metil-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



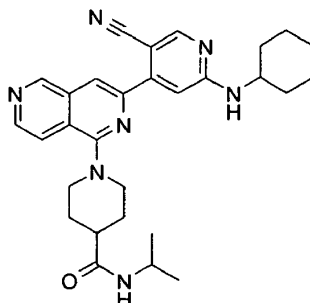
El éster etílico del ácido 1-[3-(5-Bromo-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico del Ejemplo 17E se hace reaccionar con trimetil boroxina de acuerdo con el procedimiento delineado en el Ejemplo 16L para producir el éster etílico del ácido 1-[3-(5-metil-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico, el cual se purifica por cromatografía de columna utilizando de 30 a 50% de EtOAc/hexanos. La conversión del éster etílico por analogía a la preparación de la amida del Ejemplo 17F produce el compuesto del título, el cual se purifica mediante RP-HPLC sobre una columna X-Bridge 30x100 mm utilizando 20 a 100% de CH₃CN/H₂O: MS (ESI) m/z 487.3 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.18 - 1.35 (m, 3 H), 1.35 - 1.52 (m, 2 H), 1.60 - 1.72 (m, 1 H), 1.72 - 1.83 (m, 2 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 1.97 - 2.14 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 2.37 - 2.50 (m, 1 H), 3.00 - 3.11 (m, 2 H), 3.58 - 3.69 (m, 1 H), 3.92 - 4.08 (m, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.97 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H).

P. isopropilamida del ácido 1-[3-(5-Ciclopropil-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



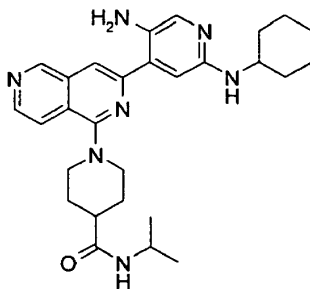
El éster etílico del ácido 1-[3-(5-Bromo-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico del Ejemplo 17E (200 mg, 0.371 mmol), ácido ciclopropilo borónico (96 mg, 1.11 mmol), K_3PO_4 (315 mg, 1.49 mmol), y triciclohexilfosfina (25 mg, 0.089 mmol) en tolueno (5 mL) se desgasifican con nitrógeno antes de agregar $Pd(OAc)_2$ (10 mg, 0.0445 mmol). La reacción se calienta a 100°C durante 6 horas. Después de enfriar, la reacción se somete a partición entre CH_2Cl_2 y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica separada se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (30 a 60% de EtOAc/hexanos) para producir el éster etílico 1-[3-(5-ciclopropil-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico. El éster etílico se saponifica y se acopla con isopropilamida utilizando HATU por analogía con las anteriores. La amida se purifica mediante RP-HPLC utilizando una columna X-Bridge 30x100 y 25 a 100% de CH_3CN /agua para producir la amida del título: MS (ESI) m/z 513.33 ($M+1$); 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.37 - 0.48 (m, 2 H), 0.64 - 0.77 (m, 2 H), 1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 1.18 - 1.32 (m, 3 H), 1.36 - 1.50 (m, 2 H), 1.56 - 1.72 (m, 1 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 1.84 - 1.93 (m, 2 H), 1.96 - 2.13 (m, 5 H), 2.34 - 2.50 (m, 1 H), 2.97 - 3.15 (m, 2 H), 3.56 - 3.69 (m, 1 H), 3.90 - 4.10 (m, 3 H), 6.72 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.97 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 9.24 (s, 1 H).

Q. isopropilamida del ácido 1-[3-(5-Ciano-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



El éster etílico del ácido 1-[3-(5-Bromo-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico del Ejemplo 17E (200 mg, 0.371 mmol), $Zn(CN)_2$ (26 mg, 0.222 mmol), y dppf (25 mg, 0.0445 mmol) en DMF (4.0 mL) y agua (0.1 mL) se desgasifican con nitrógeno durante 10 minutos. Se agrega entonces $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0.0185 mmol) y la reacción sellada se calienta a 120°C durante 20 horas. Después de enfriamiento, la reacción se diluye con CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica separada se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (30 a 60% EtOAc/hexanos) para producir el éster etílico del ácido 1-[3-(5-ciano-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico. El éster etílico se saponifica y se acopla con isopropilamina utilizando HATU por analogía con el Ejemplo 17F anterior. El compuesto del título se purifica utilizando RP-HPLC (columna X-Bridge 30x100 mm y 25-100% de CH_3CN/H_2O) para dar un polvo de color blancuzco: MS (ESI) m/z 498.2986 ($M+1$); 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 1.23 - 1.37 (m, 3 H), 1.37 - 1.52 (m, 2 H), 1.64 - 1.73 (m, 1 H), 1.75 - 1.85 (m, 2 H), 1.85 - 1.94 (m, 2 H), 1.98 - 2.13 (m, 4 H), 2.37 - 2.52 (m, 1 H), 3.08 - 3.19 (m, 2 H), 3.79 - 3.92 (m, 1 H), 3.92 - 4.05 (m, 1 H), 4.13 - 4.24 (m, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.96 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.61 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H), 9.29 (s, 1 H).

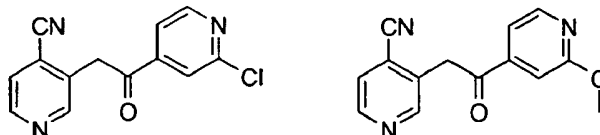
R. isopropilamida del ácido 1-[3-(5-Amino-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico



La isopropilamida del ácido 1-[3-(5-Bromo-2-ciclohexilamino-piridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-piperidina-4-carboxílico del Ejemplo 17F (270 mg, 0.49 mmol), benzofenona imina (337 mg, 1.85 mmol), BINAP (229 mg, 0.367 mmol), y NaOtBu (146 mg, 1.52 mmol) se suspenden en tolueno (5.0 mL). Después de que la mezcla se desgasifica con nitrógeno, se agrega $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (112 mg, 0.123 mmol). La reacción se calienta a 100°C durante 16 horas. Después del acoplamiento la reacción se somete a partición entre CH_2Cl_2 y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica separada se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (20 a 50% de EtOAc/hexanos) para producir la imina. La hidrólisis de la imina (110 mg, 0.168 mmol) en HCl 4N en dioxano (5.0 ml), THF (5.0 ml) y agua (0.1 ml) se efectúa a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se diluye con CH_2Cl_2 y una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica separada se lava con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra in vacuo. El residuo se purifica por RP-HPLC sobre una columna C_{18} X-Bridge 30x100 mm utilizando 25 a 100% de CH_3CN /agua para producir el compuesto del título: MS (ESI) m/z 488.3147 ($\text{M}+1$); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.16 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 1.18 - 1.35 (m, 3 H), 1.36-1.51 (m, 2 H), 1.59 - 1.71 (m, 1 H), 1.72 - 1.84 (m, 2 H), 1.87 - 1.97 (m, 2 H), 1.98 - 2.15 (m, 4 H), 2.40 - 2.53 (m, 1 H), 3.01 - 3.14 (m, 2 H), 3.50 - 3.63 (m, 1 H), 3.92 - 4.09 (m, 3 H), 6.85 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.95 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H).

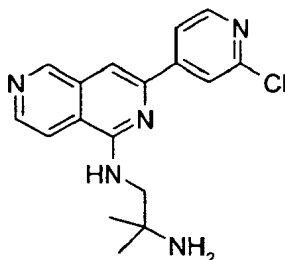
Ejemplo 18

A. 3-[2-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoetil]isonicotinonitrilo y 3-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoetil]isonicotinonitrilo.



En un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un enfriador por reflujo, se agrega NaH al 60% en aceite mineral (1.35 g, 33.9 mmol) a DME (70 ml). La suspensión se calienta a 95°C y se agrega una solución de 3-metilisonicotinonitrilo (1.00 g, 8.47 mmol) y éster metílico del ácido 2-cloroisonicotínico (2.18 g, 12.71 mmol) en DME (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agita durante la noche a 95°C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se somete a partición entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran in vacuo para producir una mezcla 1: 2 de 3-[2-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoetil]isonicotinonitrilo y 3-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoetil]isonicotinonitrilo en forma de un sólido marrón (2.25 g, 8.47 mmol, 100%). 3-[2-(2-cloropiridin-4-il)-2-oxoetil]isonicotinonitrilo: MS (ES+): 258 ($\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O})+\text{H}$)⁺; 3-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxo-etil]-isonicotinonitrilo: MS (ES+): 254 ($\text{M}(\text{C}^{14}\text{H}^{11}\text{N}^3\text{O}^2)+\text{H}$)⁺.

B. N*1*-[3-(2-Cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-2-metilpropan-1,2-diamina.

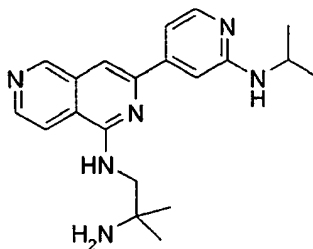


A una solución de una mezcla de 3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-2-oxo-etil]-isonicotinonitrilo y 3-[2-(2-metoxipiridin-4-il)-2-oxoetil]isonicotinonitrilo (1.5 g, 5.82 mmol) en una mezcla de EtOAc ácido acético 7:3 (58 mL) se agrega 2-metilpropán-1,2-diamina (3.08 g, 34.9 mmol). Se agrega silica gel 60 (6.98 g) y la mezcla de reacción se agita

durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el residuo se lava con EtOAc. El filtrado se concentra por evaporación rotatoria y el residuo se somete a partición entre EtOAc y una solución 1 M de NaOH. La fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra y concentra a presión reducida. La purificación por HPLC en fase reversa preparativa produce el compuesto del título en forma de un polvo amarillo (256 mg, 0.780 mmol, sal de 13%, TFA).

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9.27 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.54 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.01 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.97 (bs, 2 H), 3.91 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.37 (s, 6H). MS (ES+): 328 (M(C₁₇H₁₈ClN₅)+H)⁺.

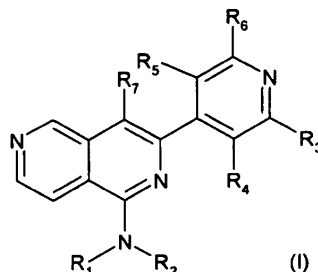
C. N*1*-[3-(2-Isopropilaminopiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-2-metilpropan-1,2-diamina.



Una suspensión de N*1*-[3-(2-cloropiridin-4-il)- [2,6]naftiridin-1-il]-2-metilpropan-1,2-diamina (80.0 mg, 0.244 mmol) en tolueno (10 mL) se purge con argón durante 10 minutos. Subsecuentemente, se agregan isopropilamina (36.1 mg, 0.610 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22.3 mg, 0.0244 mmol), BINAP (15.2 mg, 0.0244 mmol) y NaOtBu (117 mg, 1.22 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calienta durante 18 horas a 90°C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtra sobre hyflo y el filtrado se concentra vacuo. El residuo se purifica por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (24.0 mg, 0.0347 mmol, 14%, sal de TFA). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9.31 (s, 1 H), 8.76 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.08 - 7.97 (m, 3 H), 7.92 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.07-3.98 (m, 1 H), 3.89 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 1.35 (s, 6 H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 6 H). MS (ES+): 351 (M(C₂₀H₂₆N₆)+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 donde

R1 y R2 son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos R8, donde R8 es hidrógeno, halógeno, alquilo, R9-O-, (R10)(R11)N-, (R12)(R13)N-C(O)-, arilo, o heterociclilo o heteroarilo, estando dichos heterociclilo y heteroarilo sustituidos opcionalmente por uno o dos grupos alquilo;

10 R1 y R2 tomados en conjunto con un átomo de nitrógeno al cual están enlazados, para formar opcionalmente un anillo de 4 a 7 miembros;

R3 es (R14)(R15)N-, o halógeno;

R4, R5, R6 y R7 son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, alquilo, (C3-C7) cicloalquilo, aril-alquilo, arilo, o alcoxi;

15 R9, R10, R11, R12 y R13 son independientemente uno de otro hidrógeno, alquil-O-C(O)-, alquil-NH-C(O)-, alquil-C(O)-NH-C(O)-, cicloalquilo, cicloalquil-alquil-, R16-SO2-, R17-C(O)-, heterociclilo o alquilo, dicho heterociclilo está adicionalmente sustituido de manera opcional por uno o dos grupos cicloalquil-alquilo, y dicho alquilo está adicionalmente sustituido de manera opcional por uno o dos grupos seleccionados de hidroxil, alcoxi, alquilamina, dialquilamina o heteroarilo;

20 R10 y R11 tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

R12 y R13 tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

25 R14 y R15 son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, aril-alquil-, heterociclilo o heteroarilo, dicho alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de alquilo, alcoxi, hidroxil, halógeno, haloalquilo, ciano, o R18-NH-C(O)-;

R16 es arilo o heteroarilo;

R17 es heterociclilo, o alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de H2N-, aril-alquil-, o alquil-C(O)-NH-;

30 R18 es heterociclil-alquil-; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R1 y R2 son independientemente uno de otro hidrógeno, (C1-C7) alquilo, (C3-C7) cicloalquilo, heterociclilo (4 a 7 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos R8, donde R8 es hidrógeno, (C1-C7) alquilo, R9-O-, (R10)(R11)N-, (R12)(R13)N-C(O)-, (C6-C10) arilo, heteroarilo (de 5 a 7 miembros), o (4-7 membered)-heterociclilo;

R3 es (R14)(R15)N-, o halógeno;

R4 y R5 son independientemente uno de otro hidrógeno, halógeno, (C1-C7) alquilo, (C3-C7) cicloalquilo, o (C1-C7) alcoxi;

40 R9, R10, R11, R12 y R13 son independientemente uno de otro hidrógeno, (C1-C7) alquil-O-C(O)-, (C1-C7) alquil-NH-C(O)-, (C1-C7) alquil-C(O)-NH-C(O)-, (C3-C7) cicloalquilo, (C3-C7) cicloalquil-(C1-C7) alquilo, R16-SO2-, R17-C(O)-, heterociclilo (4 a 7 miembros) o (C1-C7) alquilo, dicho heterociclilo (4 a 7 miembros) está adicionalmente sustituido de manera opcional por uno o dos (C3-C7) cicloalquil-(C1-C7) alquilo groups, y dicho (C1-C7) alquilo está adicionalmente sustituido de manera opcional por uno o dos grupos seleccionados de hidroxil, (C1-C7) alcoxi, (C1-C7) dialquilamina, o heteroarilo (de 5 a 7 miembros);

45 R12 y R13 tomados en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman opcionalmente un anillo de 5 a 7 miembros;

R14 y R15 son independientemente uno de otro hidrógeno, (C1-C7) alquilo, (C6-C10) arilo, (C3-C7) cicloalquilo, (C6-C10) aril-(C1-C7) alquil-, heterociclilo (4 a 7 miembros) o heteroarilo (de 5 a 7 miembros), dicho (C1-C7) alquilo, (C3-C7) cicloalquilo, (C6-C10) arilo y heteroarilo (de 5 a 7 miembros) están opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados de (C1-C7) alquilo, (C1-C7) alcoxi, hidroxil, halógeno, (C1-C7) haloalquilo, o R14-NH-C(O)-;

R16 es (C6-C10) arilo o heteroarilo (de 5 a 7 miembros);

50 R17 es heterociclilo (4 a 7 miembros), o (C1-C7) alquilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de H2N-, (C6-C10) aril-(C1-C7) alquil-, o (C1-C7) alquil-C(O)-NH-;

R18 es heterociclil(de 4 a 7 miembros)-(C1-C7)alquil--; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

- 5 3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 10 4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de (i) un inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un antagonista del receptor de angiotensina II o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (iii) un inhibidor de la enzima (ACE) convertidora de angiotensina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (iv) un bloqueador del canal de calcio (CCB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (v) un inhibidor dual de la enzima convertidora angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (vi) un antagonista de la endotelina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (vii) un inhibidor de renina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (viii) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (ix) un imitador de ApoA-I; (x) un agente antidiabético, (xi) un agente reductor de la obesidad; (xii) un bloqueador del receptor de aldosterona, (xiii) un bloqueador del receptor de endotelina; y (xiv) un inhibidor de CETP.
- 15 5. Un compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1 para uso como medicamento.
- 20 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para inhibir la actividad de PKD en un sujeto.
- 25 7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediados por PKD.
- 30 8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto caracterizado por una actividad anormal de PKD.
- 35 9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad caracterizado por una expresión anormal de PKD.
- 40 10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto donde el trastorno o la enfermedad se seleccionan de fallo cardíaco, cáncer colorrectal, regulación del crecimiento celular, trastornos autoinmunes o trastornos hiperproliferativas de la piel.
- 45 11. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediados por PKD.
- 50 12. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizado por una actividad anormal de PKD.
- 55 13. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizado por una expresión anormal de PKD.
- 60 14. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediados por PKD.
15. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizados por una actividad anormal de PKD.
16. Uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizados por una expresión anormal de PKD.
17. El uso de la reivindicación 11, donde el trastorno o enfermedad se selecciona de fallo cardíaco, cáncer colorrectal, regulación del crecimiento celular, trastornos autoinmunes o trastornos hiperproliferativas de la piel.