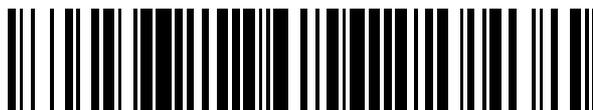


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 205**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08749136 .1**

96 Fecha de presentación: **25.04.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2146988**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.01.2010**

54 Título: **Nuevos derivados de 4,8-difenil-poliazanaftaleno**

30 Prioridad:

26.04.2007 ES 200701132

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

05.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

05.12.2012

73 Titular/es:

**ALMIRALL, S.A. (100.0%)
RONDA DEL GENERAL MITRE, 151
08022 BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:

**LUMERAS AMADOR, WENCESLAO y
EASTWOOD, PAUL ROBERT**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 392 205 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de 4,8-difenil-poliazanaftaleno.

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

5 Las quinasas MAP son enzimas conservadas evolutivamente que traducen señales de membrana en respuestas de expresión génica. En mamíferos, pueden distinguirse cuatro familias de MAPK: quinasas relacionadas con señal extracelular (ERK1/2), quinasas aminoterminales Jun (JNK1/2/3), proteínas p38 (alfa, beta, gamma y delta) y ERK5. La regulación de estas proteínas se ejerce mediante una cascada de tres niveles compuesta por MAPK, quinasa MAPK y quinasa MAPK quinasa.

10 La MAPK p38 se identificó originalmente como la diana de los CSAID (fármacos antiinflamatorios supresores de citocina), que tiene un papel central en la ruta de transducción de señal que conduce a la producción de TNF-alfa y otras citocinas (Lee *et al*, 1984). La p38 se activa mediante fosforilación en Thr y Tyr mediante MKK3, MKK4 o MKK6 (Kyriakis y Avruch, 2001) en respuesta a estrés y estímulos proinflamatorios. A su vez, la p38 fosforila sus efectores en los residuos Ser y Thr, a saber, proteína quinasas fosfatasa y factores de transcripción tales como ATF-2, MEF2, MAPKAPK2, MSK1/2 o MNK1/2. En conjunto, esta cascada de activación da como resultado el control de la expresión génica mediante cuatro mecanismos diferentes: la activación del factor de transcripción; la estabilización de ARNm, la traducción de ARNm y la fosforilación de histona en sitios de unión NF-κB en cromatina (Shi y Gaestel, 2002; Sacanni *et al*, 2001).

20 Existen cuatro isoformas diferentes de p38 codificadas por genes separados: p38 alfa, beta, gamma y delta, cada una muestra un patrón de expresión de tejido distinto. Como se determinó mediante los niveles de ARNm y proteína (Beardmore *et al*, 2005; Wang *et al*, 1997), las p38 alfa y beta se expresan ubicuamente, siendo más relevante la expresión de p38 beta en tejidos del SNC (cerebro, corteza, cerebelo, hipocampo, etc). La expresión de p38 gamma es más destacada en el músculo esquelético, mientras que p38 delta se localiza principalmente en corazón, riñón, pulmón y glándula suprarrenal. A nivel celular, p38 alfa y delta parecen ser las isoformas más relevantes en células inmunes (monocitos, macrófagos, neutrófilos y células T) (Hale *et al*, 1999). La inhibición farmacológica con inhibidores específicos de p38 alfa/beta, así como estudios de reconocimiento génico, han indicado que la p38 alfa es la isoforma que regula las respuestas inflamatorias, lo más probablemente mediante su sustrato MAPKAP-K2 corriente abajo (Kotlyarov *et al*, 1999). Igualmente, esta isoforma es necesaria en el desarrollo embrionario temprano, ya que los ratones KO p38 alfa (ratones transgénicos) mueren el día embrionario 12,5 debido a insuficiencia placentaria y defectos vasculares (Allen *et al*, 2000; Tamura *et al*, 2000; Adams *et al*, 2000), un fenotipo que se reproduce también en los ratones transgénicos doble de MKK3/MKK6 (Brancho *et al*, 2003). En contraposición, los ratones transgénicos de p38 beta, gamma y delta no muestran ninguna deficiencia de desarrollo (Beardmore *et al* 2005; Sabio *et al*, 2005). Los ratones transgénicos de p38 parecen responder de forma similar a estímulos proinflamatorios (LPS) que los controles de tipo silvestre, indicando que esta isoforma no tiene un papel en la inflamación (Beardmore *et al* 2005).

35 La contribución de la ruta de la MAPK p38 a la inflamación se ha estudiado tanto *in vitro* como *in vivo* empleando diferentes series químicas de inhibidores de p38 (Pargellis y Regan, 2003; Kumar *et al*, 2003). La molécula inhibidora más ampliamente utilizada, SB203580, es, de hecho un inhibidor dual de p38 alfa/beta. La inhibición de p38 anula la liberación de TNF-alfa, así como de otras citocinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-6 e IL-8, en PBMC, sangre completa o la línea celular monocítica humana THP-1.

40 En virtud de la implicación de p38 en la producción de TNF-alfa, se han ensayado inhibidores de p38 de enfermedades en modelos animales en las que la TNF-alfa tiene un papel patofisiológico. La inhibición de p38 reduce la artritis inducida por colágeno de murina y la gravedad de la artritis inducida por adyuvante de rata (Pargellis y Regan, 2003). Además, los inhibidores de p38 mejoran también la resorción ósea en modelos animales de artritis, probablemente debido a la implicación de la MAPK p38 en la diferenciación de osteoclastos. La inhibición de p38 atenúa la respuesta inflamatoria en un modelo de murina de enfermedad de Crohn y reduce la producción de TNF-alfa en biopsias de pacientes humanos con enfermedad de Crohn (Hollenbach *et al* 2005; Waetzig *et al*, 2002). Debido al uso exclusivo de la ruta de p38 por neutrófilos, la p38 se ha considerado también una diana para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Nick *et al*, 2002). La inhibición de p38 reduce la neutrofilia, las citocinas inflamatorias, la MMP-9 y la fibrosis en el pulmón (Underwood *et al*, 2000). En modelos cutáneos de irradiación, la inhibición de p38 protege la epidermis frente a la exposición aguda a radiación ultravioleta al bloquear la apoptosis y las respuestas inflamatorias (Hildesheim *et al*, 2004). La inhibición de p38 revierte también los defectos hematopoyéticos en médula ósea de pacientes con síndromes mielodisplásicos, en los que la sobreproducción de TNF-alfa tiene un papel patofisiológico (Katsoulidis *et al*, 2005).

55 En malignidades hematopoyéticas, un estudio ha mostrado que los inhibidores de p38 pueden bloquear la proliferación de células de mieloma múltiple mediante la inhibición de la producción de IL-6 y VEGF en células del estroma de la médula ósea (Hideshima *et al*, 2002).

La p38 está implicada en mecanismos celulares clave tales como apoptosis, fibrosis e hipertrofia celular, que son comunes en patologías cardíacas y vasculares. La inhibición farmacológica de p38 ha probado ser útil para mejorar

la lesión por isquemia-reperfusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca crónica y remodelación post-infarto del miocardio (See *et al*, 2004).

5 La inhibición experimental de p38 se ha reseñado como eficaz para reducir el dolor en modelos animales de neuropatía que se basan en la expresión de COX-2 y la producción de TNF-alfa por células gliales (Schafers *et al*, 2003; Jin *et al*, 2003; Tsuda *et al*, 2004).

10 Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la profilaxis o el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que la quinasa p38 desempeñe un papel, incluyendo afecciones causadas por una producción excesiva o no regulada de citocina proinflamatoria incluyendo, por ejemplo, producción excesiva o no regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 en un ser humano u otro mamífero. La invención se extiende a dicho uso y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar dichas enfermedades o trastornos mediados por citocina. Además, la invención abarca la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un inhibidor de p38 para tratar dicha enfermedad o trastorno.

15 Las enfermedades o trastornos en los que la quinasa p38 desempeña un papel directamente o mediante citocinas proinflamatorias, incluyendo las citocinas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8, incluyen sin limitación enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos destructivos óseos, trastornos neoplásicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedades víricas, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, trastornos relacionados con la angiogenia y trastornos relacionados con el dolor.

20 Las enfermedades autoinmunes que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus sistémico eritematoso, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica autoinmune, miastenia grave o enfermedad de Addison.

25 Las enfermedades inmunes e inflamatorias que pueden prevenirse o tratarse incluyen, sin limitación, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad de injerto contra anfitrión, síndrome de Behcet, afecciones oculares inflamatorias tales como conjuntivitis y uveitis, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, sarcoidosis, gota, piresis, rechazo de trasplante, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica.

30 Las enfermedades cardiovasculares que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, miocarditis, aterosclerosis, vasculitis y reestenosis.

Los trastornos óseos destructivos que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, osteoporosis, osteoartritis y trastorno óseo relacionado con mieloma múltiple.

35 Los trastornos neoplásicos que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, tumores sólidos tales como sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico y malignidades hematopoyéticas tales como leucemia mielogenosa aguda o crónica y mieloma múltiple.

Las enfermedades neurodegenerativas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática o enfermedad de Huntington.

40 Las enfermedades víricas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH, infección por Epstein-Barr, retinitis por CMV, SARS o infección por gripe aviar A.

Las enfermedades infecciosas que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, shigelosis o malaria cerebral.

45 Los trastornos relacionados con la angiogenia que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

Los trastornos relacionados con el dolor que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, dolor neuropático (tal como neuropatía diabética, neuralgia postherpética o trigeminal), dolor relacionado con cáncer, dolor crónico (tal como síndrome del dolor de la parte inferior de la espalda) y dolor inflamatorio.

50 Otras enfermedades o trastornos misceláneos que pueden prevenirse o tratarse incluyen, pero sin limitación, síndrome mielodisplásico, caquexia, endometriosis, lesiones cutáneas agudas tales como quemaduras por el sol, y curación de heridas.

A la vista de los efectos fisiológicos mediados por la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38, se han dado a conocer recientemente varios compuestos para el tratamiento o la prevención de artritis reumatoide,

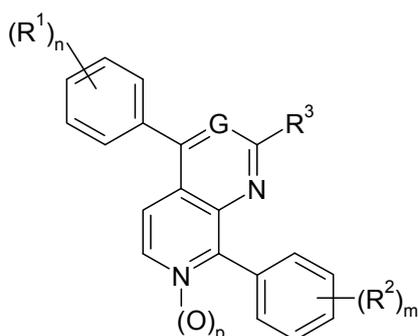
lesión por isquemia-reperfusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis, mieloma múltiple. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 99/01449, WO 00/63204, WO 01/01986, WO 01/29042, WO 02/046184, WO 02/058695, WO 02/072576, WO 02/072579, WO 03/008413, WO 03/033502, WO 03/087087, WO 03/097062, WO 03/103590, WO 2004/010995, WO 2004/014900, WO 2004/020438, WO 2004/020440, WO 2005/018624, WO 2005/032551, WO 2005/073219.

Los documentos WO 99/64400 y WO 02/058695 también describen compuestos heterocíclicos condensados como inhibidores de p38. El documento IS 2005/0131014 describe compuestos condensados que inhiben receptores X hepáticos y el documento US 2003/166724 describe compuestos condensados como ligandos para receptores de hormona tiroidea.

Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de 1,7-naftiridina son potentes inhibidores novedosos de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 y, por lo tanto, pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de estas enfermedades.

Son objetivos adicionales de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos y el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

Por tanto, la presente invención se dirige a nuevos derivados de 4,8-difenilpoliazanaftaleno de fórmula (I) para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal



(I)

en la que:

G representa un átomo de nitrógeno o un grupo =CH-,

R¹ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₄,

R² representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, morfolin-alcoxi C₁₋₄, alcano C₁₋₄ - sulfonamida y (alcoxi C₁₋₄ - alquil C₁₋₄)-carbamoilo,

R³ se selecciona de los grupos constituidos por un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, grupos -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -O-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -NHS(O)₂R⁴, -NHCOR⁴, -NHC(O)OR⁴, o COOR⁴,

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄,

n es un número entero de 0 a 4,

m es un número entero de 0 a 4,

p tiene el valor de 0 ó 1,

q es un número entero de 1 a 4,

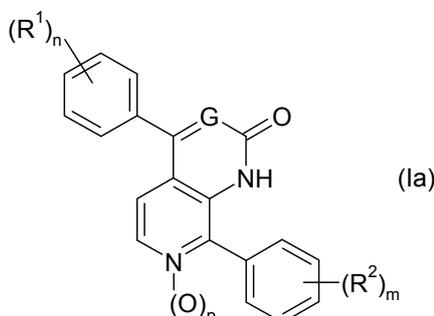
y sus sales farmacéuticamente aceptables,

con la condición de que, cuando G es un grupo =CH-, R³ no puede ser un átomo de hidrógeno.

Para evitar cualquier confusión, se aclara que en la fórmula anterior, cuando p tiene el valor de 0, los compuestos de

fórmula (I) son 1,7-naftiridinas o pirido[3,4-*d*]pirimidinas, y cuando *p* tiene el valor de 1, los compuestos son 7-óxidos de 1,7-naftiridina o 7-óxidos de pirido[3,4-*d*]pirimidinas.

Cuando R^3 es un grupo hidroxilo, los compuestos de fórmula (I) pueden adoptar su forma tautomérica de fórmula (Ia):



- 5 La presente invención se dirige también a nuevos compuestos de la fórmula (I) *per se*, y a sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que cada uno de *G*, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , *n*, *m*, *p* y *q* es tal como se definen en la presente invención, con la condición de que cuando *G* es un grupo -CH-, R^3 no puede ser un grupo hidroxilo.

Como se utiliza en la presente descripción, el término alquilo abarca radicales lineales o ramificados que tienen 1 a 4, preferiblemente 1 a 3, y más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Los sustituyentes en dichos grupos alquilo opcionalmente sustituidos se seleccionan de átomos de halógeno.

Ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Como se utiliza en la presente descripción, el término alcoxi abarca radicales que contienen oxígeno, lineales o ramificados, que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 4, preferiblemente 1 a 3, y más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono.

- 15 Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxiopropoxi.

Como se utiliza en la presente descripción, el término alquiltio abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4, preferiblemente 1 a 3, y más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono.

Los radicales alquiltio preferidos incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *i*-propiltio, *n*-butiltio, *sec*-butiltio y *terc*-butiltio.

- 20 Como se utiliza en la presente descripción, el término radical heteroarilo (también denominado heterociclo aromático) abarca típicamente un sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo único o dos o más anillos fusionados, en el que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

- 25 Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo y pirazolilo. Se prefieren los radicales piridilo, tienilo, furanilo, piridazinilo, pirimidinilo y quinolilo.

Cuando un radical heteroarilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 30 Como se utiliza en la presente descripción, algunos de los átomos, radicales, grupos funcionales, cadenas y ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, grupos funcionales, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes, en los que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, grupos funcionales, cadenas o ciclos no sustituidos se reemplazan por átomos, radicales, grupos funcionales, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente.

Como se utiliza en la presente descripción, el término átomo de halógeno abarca átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferiblemente cloro o flúor. Cuando el término halo se utiliza como prefijo tiene el mismo significado.

- 40 Como se usa en la presente descripción, el término sal farmacéuticamente aceptable abarca sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico y como ácidos

orgánicos, por ejemplo, ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

5
10
15
20
25
30

Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que se asocia un equivalente de un anión (X-) con la carga positiva del átomo de N. X- puede ser un anión de diversos ácidos minerales como por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico como, por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoracetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X- es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente X- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

Como se utiliza en la presente descripción, se forma un N-óxido a partir de aminas básicas terciarias o iminas presentes en la molécula utilizando un agente oxidante conveniente.

15 Cuando R³ es un grupo -NHCOR⁴, entonces R⁴ típicamente es un grupo alquilo C₁₋₄.

En una realización de la presente invención, los compuestos son 7-óxidos de 4,8-difenilpoliazanaftaleno, concretamente, compuestos de fórmula (I) en la que p tiene un valor de 1.

20 En otra realización de la presente invención, en la fórmula (I), n es 1 ó 2 y cada R¹ representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄. En una realización más específica, al menos un grupo R¹ en la fórmula (I), está en una posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el cual el grupo fenilo está unido al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina. En una realización aún más específica, R¹, en la fórmula (I), representa un átomo de halógeno, preferiblemente seleccionado de átomos de cloro o flúor. En una realización más específica adicional, en la fórmula (I), n es 2 y ambos grupos R¹ son idénticos.

25 En otra realización de la presente invención, en la fórmula (I), m es 1 ó 2 y cada R² representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄. En una realización más específica, al menos un grupo R², en la fórmula (I), está en una posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el cual el grupo fenilo está unido al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina. En una realización todavía más específica, en la fórmula (I), m es 2 y los dos grupos R² están en una posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el cual el grupo fenilo se une al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina. En una realización aún más específica, ambos grupos R², en la fórmula (I), son átomos de halógeno, preferiblemente son idénticos y se seleccionan de átomos de cloro o flúor.

30 En otra realización de la presente invención, R³ en la fórmula (I), representa un átomo de hidrógeno o se selecciona del grupo constituido por hidroxilo, grupos -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵ y -NHS(O)₂R⁴, en el que R⁴ y R⁵ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y q tiene un valor de 2 a 4.

35 En aún otra realización de la presente invención, R³ en la fórmula (I), se selecciona del grupo constituido por -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, en el que R⁴ y R⁵ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y q tiene un valor de 2.

En una realización más específica de la presente invención, R³ en la fórmula (I), representa un grupo -NH₂.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

40 Ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridina-2-carboxílico
7-óxido de ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico
4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona
7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona
45 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona
7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin 2(1H)-ona
N-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina
N-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina
4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

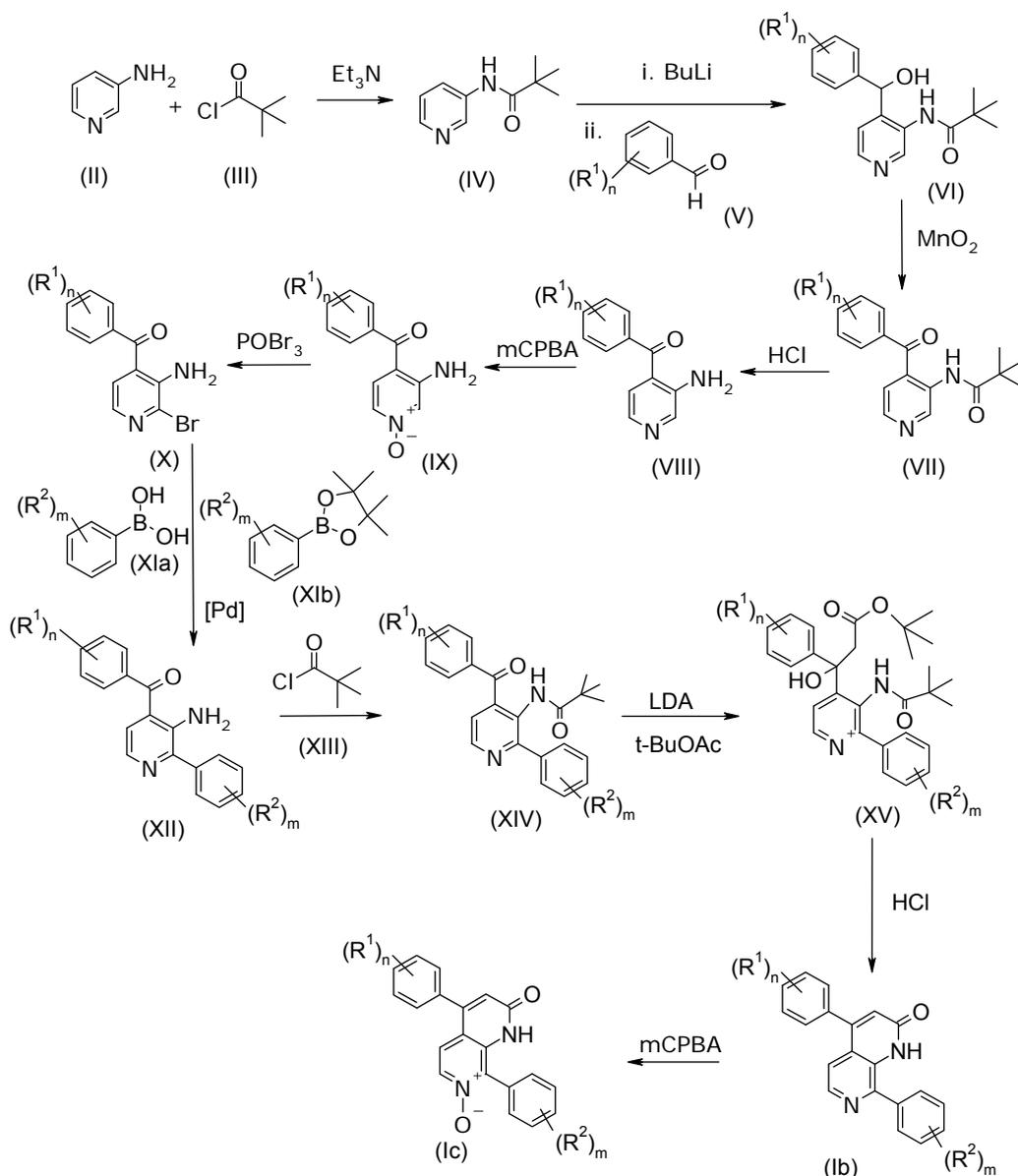
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
 5 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona
 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N*-metil-1,7-naftiridin-2-amina
 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N,N*-dimetil-1,7-naftiridin-2-amina
 10 *N*-[4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]metano-sulfonamida
 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo
 7-óxido de ácido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico
 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina
 15 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina
 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina
 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina
 20 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina.

Son de especial interés:

- 25 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
N-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina
 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina
 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
 30 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina
 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

Los compuestos de fórmula general (I) en la que G es =CH- y R³ es un grupo OH, se pueden preparar siguiendo el esquema sintético ilustrado en el esquema 1.

Esquema 1



5 La reacción de 3-aminopiridina (II) con un cloruro de acilo (III) tal como cloruro de pivaloilo en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente de éter tal como dioxano a una temperatura de 0°C a 110°C, proporciona el compuesto de fórmula (IV).

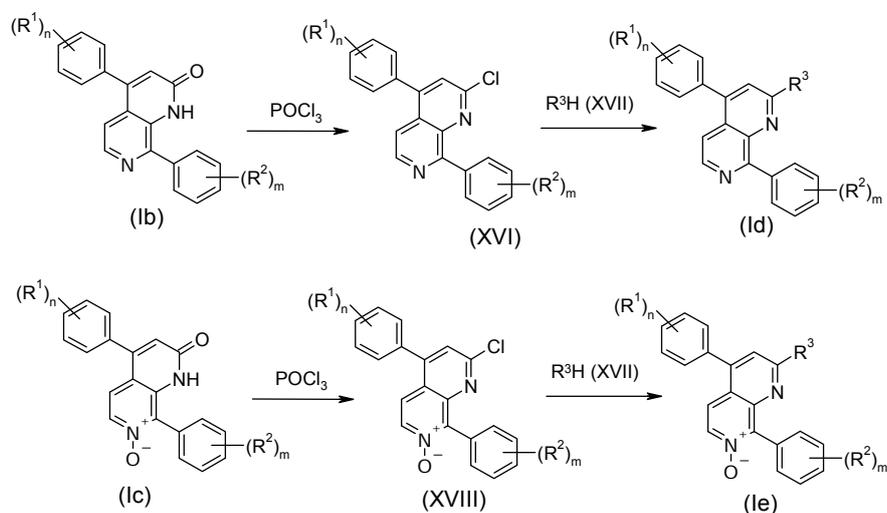
Los compuestos de fórmula (VI) pueden obtenerse mediante litiación de los compuestos de fórmula (IV) con una solución de BuLi en hexanos, posiblemente en presencia de un codisolvente tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletano-1,2-diamina y posterior adición de los correspondientes aldehídos de fórmula (V) a una temperatura de -78°C a temperatura ambiente.

10 La oxidación del compuesto alcohol de fórmula (VI) con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso, periodinano de Dess-Martin, perrutenato de tetrapropilamonio o clorocromato de piridinio, preferiblemente con dióxido de manganeso en un disolvente halogenado tal como cloroformo a una temperatura de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, proporciona los compuestos de fórmula (VII).

15 La posterior hidrólisis del grupo pivaloilamida en los compuestos de fórmula (VII) en condiciones ácidas, tal como tratamiento con HCl al 5N utilizando un disolvente miscible con agua tal como etanol a una temperatura de 100°C a 150°C, proporciona la aminopiridina de fórmula (VIII).

- La posterior oxidación de la aminopiridina de fórmula (VIII) con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifitalato de hexahidrato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona el *N*-óxido de piridina de fórmula (IX).
- El intermedio de fórmula (X) puede obtenerse haciendo reaccionar el *N*-óxido de piridina de fórmula (IX) con oxibromuro de fósforo puro o en un disolvente halogenado tal como diclorometano a una temperatura de 60°C a 140°C.
- Los compuestos de fórmula (XII) pueden obtenerse acoplado un derivado de bromo de fórmula (X) con los correspondientes ácidos borónicos (XIa) o boronatos de fórmula (XIb) utilizando reacciones de Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457). Estas reacciones pueden catalizarse mediante un catalizador de paladio tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (II) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano y en presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o fosfato de potasio a una temperatura de 80°C a 140°C.
- En el caso particular en que *m* es 2 y los grupos R² están ambos en la posición orto y se seleccionan de grupos alquilo, grupos alcoxi o halógenos, el derivado de bromo de fórmula (X) puede acoplarse con el correspondiente ácido borónico o boronato mediante una reacción de Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457) utilizando un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) en presencia de un ligando tal como 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1-1'-bifenilo (S-PHOS) y una base tal como fosfato de potasio, y en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de 80°C a 140°C, para proporcionar el compuesto de fórmula (XII).
- En el caso particular en que *m* es 2 y los dos grupos R² son átomos de flúor, el derivado de bromo (X) puede acoplarse con el correspondiente 1,3-difluorobenceno mediante una reacción de Negishi (Negishi, E.-I.; Baba, S. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1976**, 596), para proporcionar el compuesto (XII). En esta reacción, la primera etapa es la litación de 1,3-difluorobenceno mediante tratamiento con una base tal como BuLi a -78°C utilizando THF como disolvente, después se lleva a cabo una etapa de transmetalación mediante tratamiento del correspondiente derivado organolítico con cloruro de cinc a -50°C y, finalmente, se acopla el organozinc resultante con el derivado de bromo de fórmula (III) utilizando un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.
- La reacción de 3-aminopiridina de fórmula (XII) con un cloruro de acilo (III) tal como cloruro de pivaloilo, en presencia de una base tal como trietilamina, o diisopropiltilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente de éter tal como dioxano a una temperatura de 0°C a 110°C, proporciona el compuesto de fórmula (XIV).
- Los compuestos de fórmula (XV) pueden obtenerse mediante adición del enolato de litio de un acetato de alquilo tal como acetato de *tert*-butilo al compuesto intermedio (XIV) en un disolvente tal como THF a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente. Dichos enolatos de litio pueden obtenerse mediante procedimientos bien conocidos en la bibliografía, utilizando una base tal como LDA.
- La reacción de compuestos (XV) con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como HCl 3M acuoso a un intervalo de temperatura entre temperatura ambiente a 110°C proporciona derivados de naftiridonas de fórmula (Ib).
- Los derivados de naftiridonas de fórmula (Ib) pueden hacerse reaccionar con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifitalato de hexahidrato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura de 0°C al punto de ebullición del disolvente, para proporcionar compuestos de fórmula (Ic).
- También se describe un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en el esquema 2, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R³ se selecciona del grupo constituido por -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -O-(CH₂)_q-NR⁴R⁵

Esquema 2

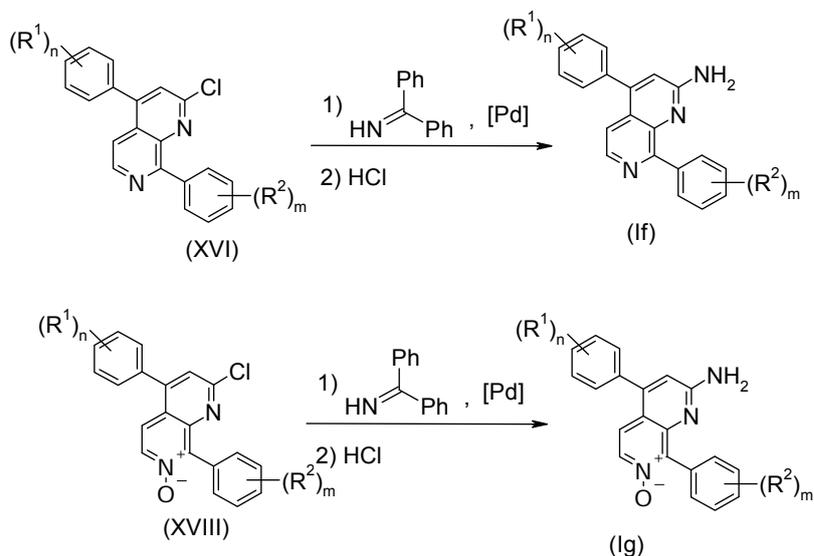


5 Por lo tanto, el tratamiento de naftiridonas (Ib) o *N*-óxidos de naftiridonas (Ic) con un reactivo halogenante tal como oxiclورو de fósforo puro o en un disolvente halogenado a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente a 150°C, proporciona cloronaftiridinas (XVI) o *N*-óxidos de cloronaftiridinas (XVIII).

La reacción de los compuestos (XVI) o (XVIII) con compuestos de fórmula (XVII) en disolventes próticos tales como 2-etoxietanol o en disolvente apróticos tales como tolueno, en presencia o ausencia de una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o fosfato de potasio, a una temperatura entre temperatura ambiente y 160°C proporciona naftiridinas (Id) o *N*-óxidos de naftiridina (Ie).

10 En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R³ es un grupo amino no sustituido, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en el esquem 3.

Esquema 3

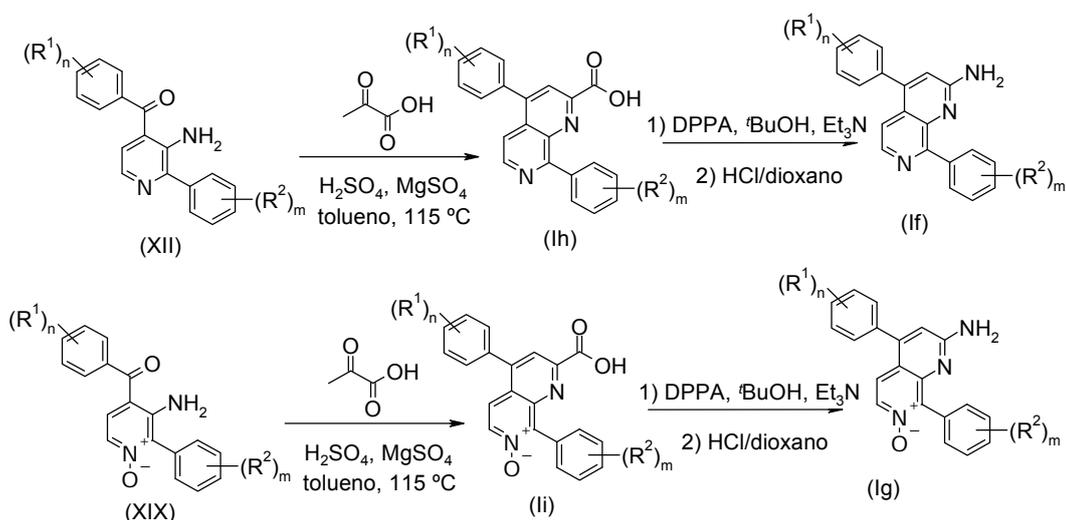


15 Las cloronaftiridinas (XVI) o sus *N*-óxidos (XVIII) pueden acoplarse con 1,1-difenilmetanimina mediante una reacción de acoplamiento de tipo Buchwald-Hartwig [a] Muci, A.R.; Buchwald, S.L. *Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 131; b) Hartwig, J.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 2046] e hidrolizar la imina resultante, para proporcionar los compuestos de fórmula (If) y (Ig), respectivamente. En la primera etapa, dichas reacciones pueden catalizarse mediante un catalizador de paladio tal como complejo de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) o acetato de paladio (II) en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano en presencia de un ligando tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP racémico) y una base tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o fosfato de potasio a una

temperatura en el intervalo de 80°C a 140°C. En la segunda etapa, el intermedio iminio puede hidrolizarse mediante tratamiento con un medio ácido acuoso tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 100°C.

- 5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (If) y (Ig) pueden prepararse siguiendo el esquema sintético ilustrado en el esquema 4. Esta ruta puede utilizarse también para obtener los compuestos en los que G es =CH- y R³ es un grupo -COOH.

Esquema 4

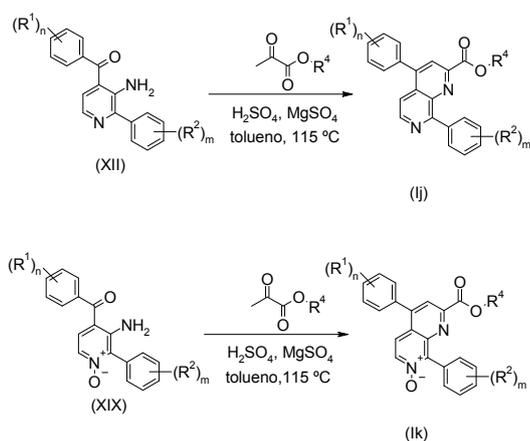


- 10 Pueden prepararse la carboxinaftiridinas (Ih) y sus *N*-óxidos (Ii) mediante una ciclación modificada de tipo Friedländer catalizada con ácido (Cheng, C.C.; Yan, S.J. *Org. Recat.* **1982**, 28, 37) de la correspondiente 3-amino-4-oxo-piridina (XII) o su *N*-óxido (XIX) y ácido pirúvico en presencia de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico en un disolvente orgánico aprótico tal como tolueno o xileno en presencia de un agente secante tal como sulfato de magnesio o sulfato de sodio anhidros a una temperatura en el intervalo de 80°C a 140 °C.
- 15 La redistribución de tipo Curtius (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, *J Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745) de (Ih) y (Ii) utilizando una fuente de azida tal como difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente prótico tal como *tert*-butanol y a una temperatura en el intervalo de 25°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona las correspondientes aminaafiridinas protegidas con *N-tert*-butoxicarbonilo (no mostradas).
- 20 La hidrólisis posterior del grupo *tert*-butoxicarbonilo en condiciones ácidas tales como tratamiento con HCl al 4M en dioxano a una temperatura en el intervalo de 0°C a 110°C proporciona compuestos de fórmula (If) y (Ig), respectivamente.

Los compuestos de fórmula (Ij) y (Ik) en la que G es =CH-, R³ es un grupo COOR⁴ y p es 1 pueden prepararse siguiendo el esquema sintético ilustrado en el esquema 5.

25

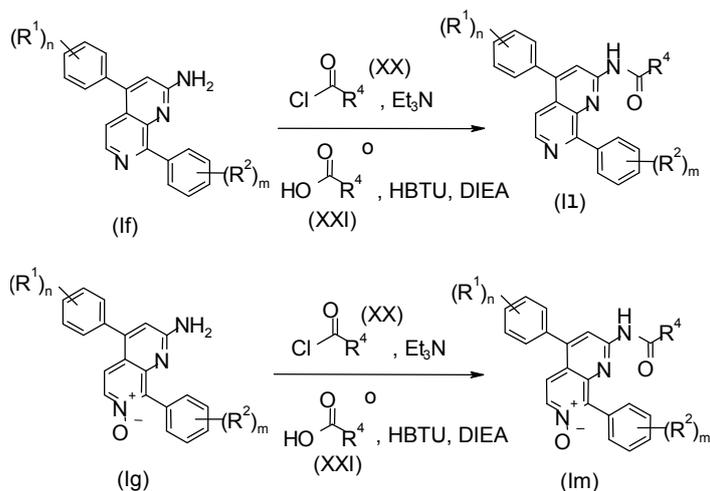
Esquema 5



Los compuestos de fórmula (Ij) o (Ik) pueden prepararse mediante una ciclación modificada de tipo Friedländer catalizada con ácido (Cheng, C.C.; Yan, S.J. *Org. Recat.* **1982**, 28, 37) de la correspondiente 3-amino-4-oxopiridina (XII) o su *N*-óxido (XIX) y éster metílico del ácido pirúvico en presencia de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido perclórico en un disolvente orgánico aprótico tal como tolueno o xileno en presencia de un agente secante tal como sulfato de magnesio o sulfato de sodio anhidros a una temperatura en el intervalo de 80°C a 140 °C.

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R³ es un grupo -NH-CO-R⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en el esquema 6.

Esquema 6

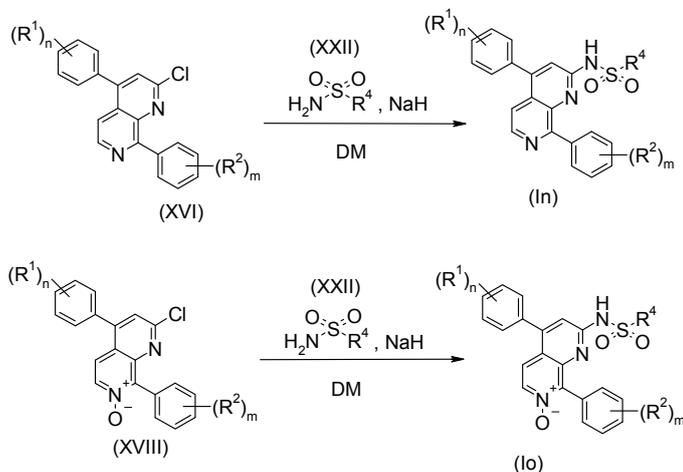


La reacción de aminonaftiridinas (If) o sus *N*-óxidos (Ig) con un cloruro de acilo (XX) en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente de éter tal como dioxano a una temperatura de 0°C a 110°C, proporciona compuestos de fórmula (II) y (Im), respectivamente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) y (Im) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes aminonaftiridinas (If) y (Ig) con un ácido carboxílico (XXI) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.

En el caso particular de los compuestos de fórmula (I) en los que G es =CH- y R³ es un grupo -NH-SO₂-R⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en el esquema 7.

Esquema 7



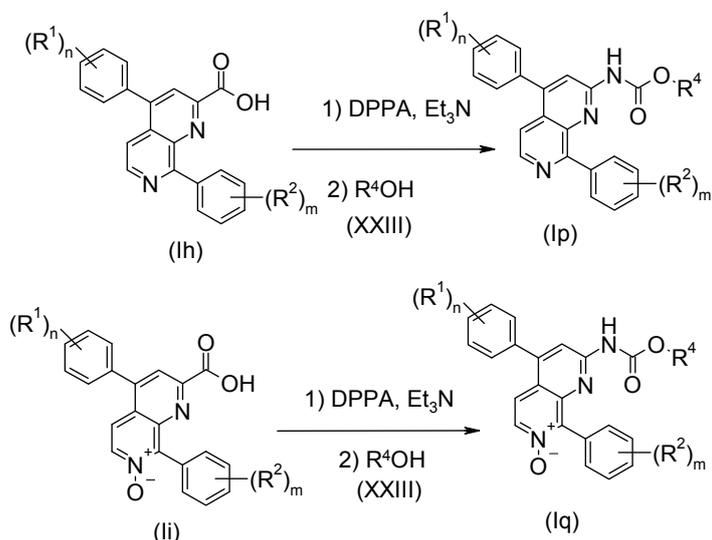
Por tanto, los compuestos de fórmula (In) y (Io) pueden obtenerse mediante tratamiento de cloronaftiridinas (XVI) o sus *N*-óxidos (XVIII), respectivamente, con sulfonamidas de fórmula (XXII) en presencia de una base tal como

hidruro de sodio o hidruro de potasio utilizando un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF, THF o 1,2-dimetoxietano a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

También se describe un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en el esquema 8, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R³ es el grupo -NH-CO-OR⁴.

5

Esquema 8

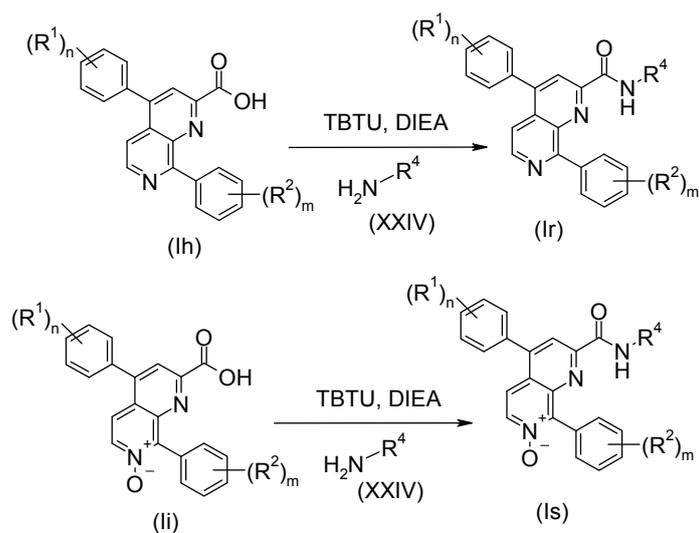


La redistribución de tipo Curtius (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, *J Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745) de (Ih) y (Ii) utilizando una fuente de azida tal como difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano y a una temperatura en el intervalo de 25 °C al punto de ebullición del disolvente, seguido de la adición de alcoholes de fórmula (XXIII) proporciona los carbamatos (Ip) y (Iq), respectivamente.

10

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en la que G es =CH- y R³ es un grupo -CO-NH-R⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en el esquema 9.

Esquema 9



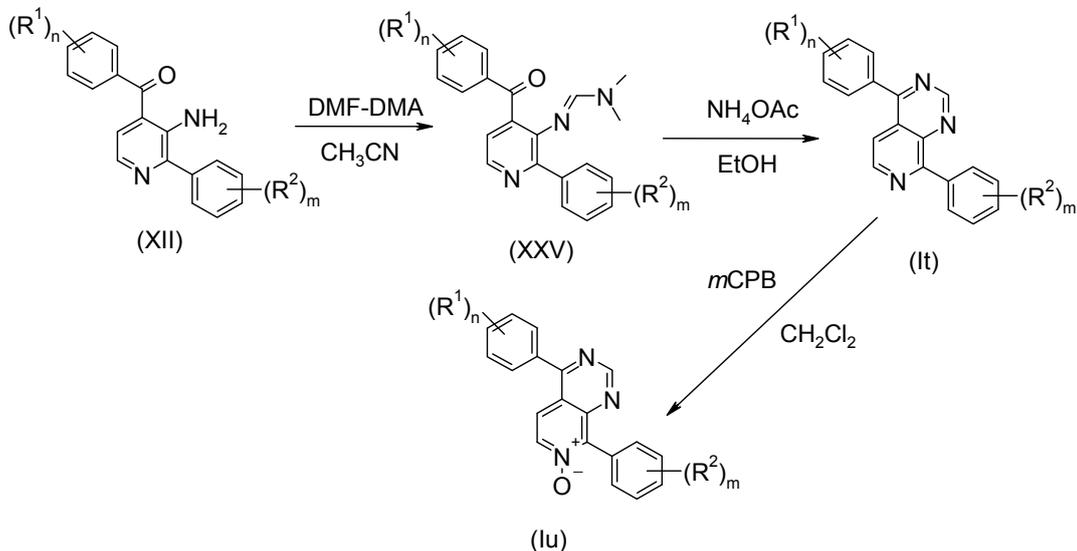
15

Los compuestos de fórmula (Ir) y (Is) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes carboxinaftiridinas (Ih) y (Ii) con una amina de fórmula (XXIV) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.

20

Los compuestos de fórmula general (I) en la que G es nitrógeno y R³ es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse siguiendo el esquema sintético ilustrado en el esquema 10.

Esquema 10



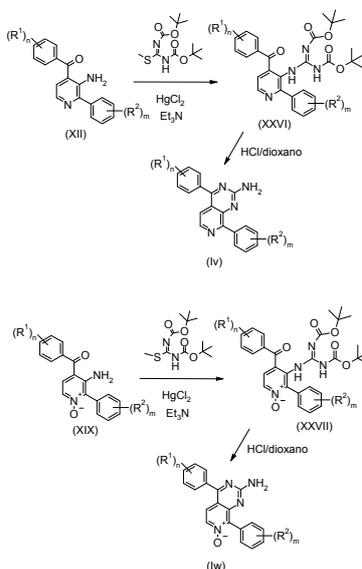
- 5 La reacción de aminopiridinas (XII) con dimetilacetaldel de N,N-dimetilformamida utilizando acetonitrilo o un disolvente halogenado tal como diclorometano a una temperatura en el intervalo de 0°C a 110°C proporciona compuestos (XXV).

Los compuestos de fórmula (It) pueden obtenerse mediante reacción de compuestos de fórmula (XXV) con una fuente de amonio tal como acetato de amonio en un disolvente prótico tal como metanol o etanol a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

El átomo de nitrógeno del anillo de piridina de fórmula (It) puede oxidarse selectivamente con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifalato de hexahidrato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano, a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, para proporcionar los N-óxidos de piridina de fórmula (Iu).

Los compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ es un grupo amino se pueden preparar siguiendo el esquema sintético ilustrado en el esquema 11, para la preparación de compuestos de fórmula (XXXVI) y (XXXVII).

Esquema 11



- 20 Los intermedios de fórmula (XXVI) y (XXVII) pueden obtenerse haciendo reaccionar las aminopiridinas de fórmula

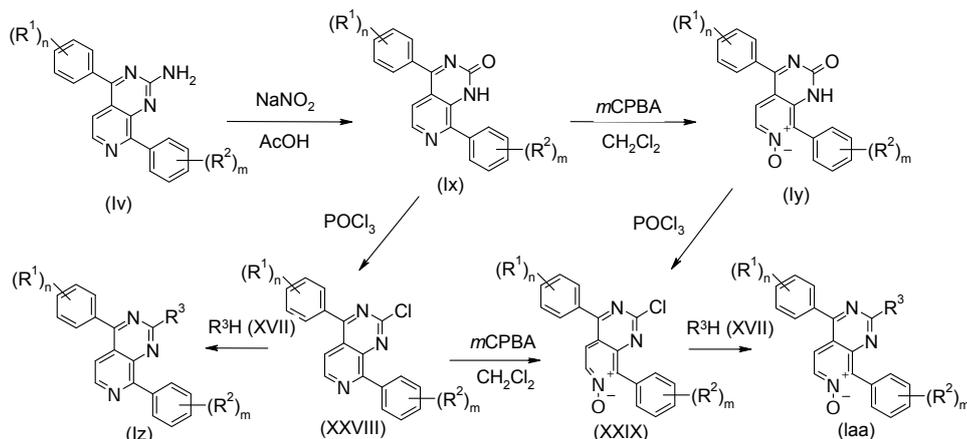
(XII) y (XIX), respectivamente con 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-2-tioseoudourea. Estas reacciones pueden promoverse mediante un ácido de Lewis tal como cloruro de mercurio (II) en un disolvente halogenado tal como diclorometano y en la presencia de una base tal como carbonato de cesio, carbonato de sodio o trietilamina a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

- 5 La reacción de los intermedios (XXVI) y (XXVII) con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como HCl al 4M en dioxano a una temperatura en el intervalo de 0°C a 110°C proporciona, después de una reacción de ciclación intramolecular, los compuestos de fórmula (Iv) y (Iw), respectivamente.

También se describe un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en el esquema 12, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en la que G es nitrógeno y R³ se selecciona del grupo constituido por -OH, -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q-NR⁴R⁵

10

Esquema 12



15

La reacción de aminopiridopirimidinas (Iv) con una fuente de nitrito tal como nitrito de sodio en un disolvente prático tal como ácido acético a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente proporciona las piridopirimidonas (Ix).

20

La oxidación posterior de las piridopirimidonas de fórmula (Ix) con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifitalato de hexahidrato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona los *N*-óxidos de piridopirimidona de fórmula (Iy).

Los intermedios de fórmula (XXVIII) y (XXIX) pueden obtenerse haciendo reaccionar, las correspondientes piridopirimidonas de fórmula (Ix) y (Iy), respectivamente con oxibromuro de fósforo puro o en un disolvente halogenado tal como diclorometano a una temperatura de 60°C a 140°C.

25

La reacción de compuestos (XXVIII) o (XXIX) con compuestos de fórmula (XVII) en disolventes prácticos tales como 2-etoxietanol o en disolventes apróticos tales como tolueno, en presencia o ausencia de una base tal como diisopropiletilamina, trietilamina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o fosfato de potasio a una temperatura entre temperatura ambiente y 160°C proporciona, respectivamente, piridopirimidinas (Iz) o *N*-óxidos de piridopirimidina (Iaa).

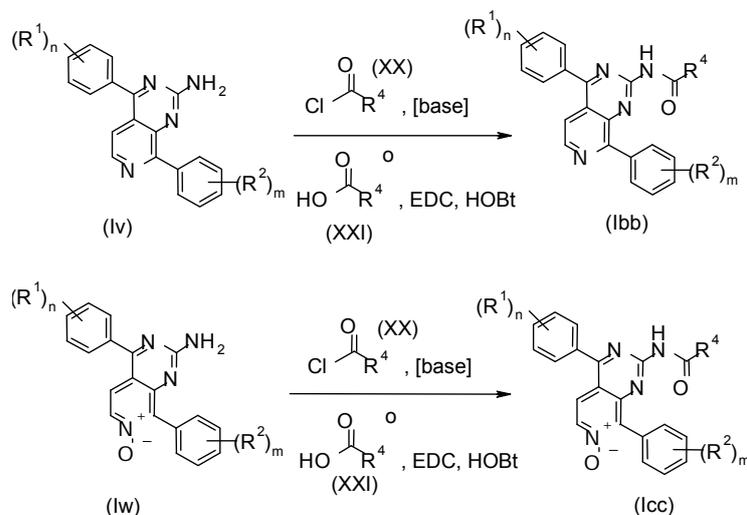
30

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XXIX) pueden obtenerse mediante oxidación de las cloropiridopirimidinas de fórmula (XXVIII) con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifitalato de hexahidrato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente.

35

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ es un grupo -NH-CO-R⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en el esquema 13.

Esquema 13



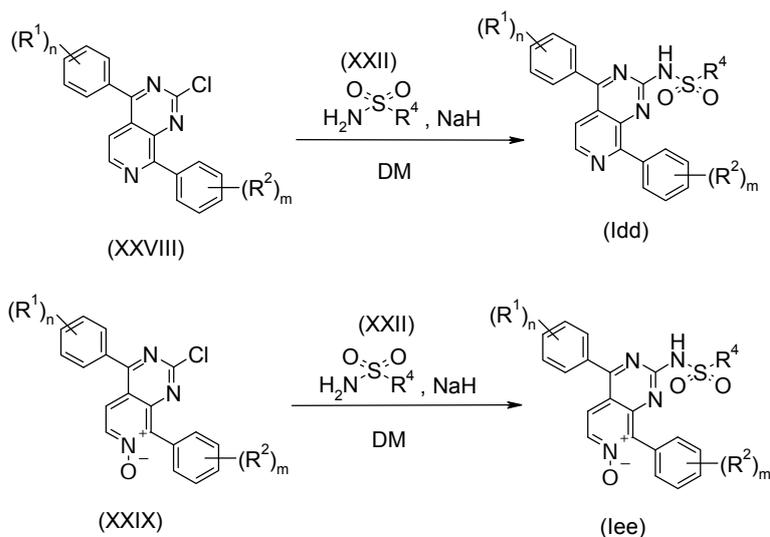
La reacción de aminopiridopirimidinas (Iv) o sus N-óxidos (Iw) con un cloruro de acilo (XX) en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, utilizando un disolvente halogenado tal como diclorometano o un disolvente de éter tal como dioxano a una temperatura de 0°C a 110°C, proporciona los compuestos de fórmula (Ibb) y (Icc), respectivamente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (Ibb) y (Icc) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes aminopiridopirimidinas (Iv) e (Iw) con un ácido carboxílico (XXI) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ es un grupo -NH-SO₂-R⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en el esquema 14.

15

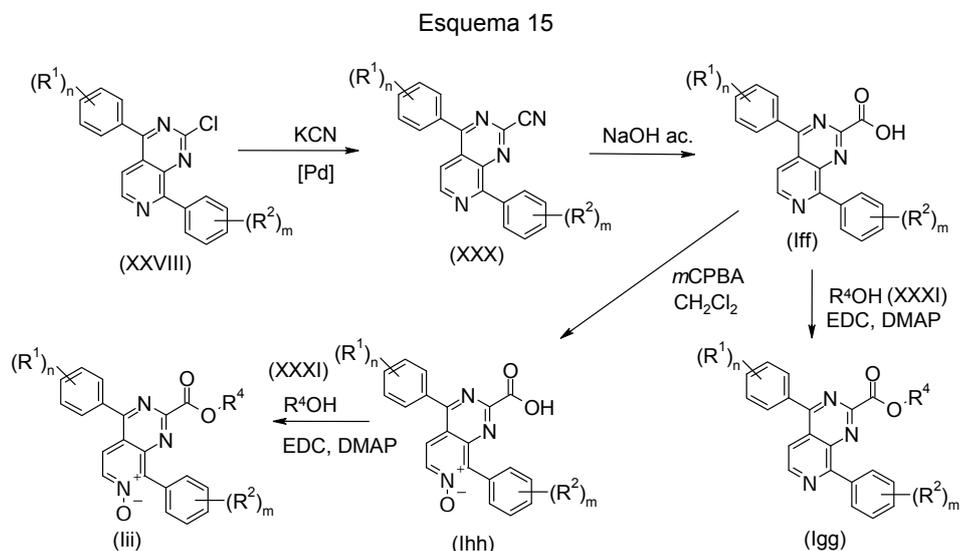
Esquema 14



20

Por tanto, los compuestos de fórmula (Idd) y (Iee) pueden obtenerse mediante tratamiento de cloropiridopirimidinas (XXVIII) o sus N-óxidos (XXIX), respectivamente con sulfonamidas de fórmula (XII) en presencia de una base tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio utilizando un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF, THF o 1,2-dimetoxietano a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente.

También se describe un procedimiento, siguiendo el esquema sintético ilustrado en el esquema 15, para la preparación de compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ se selecciona del grupo constituido por -COOH y -COOR⁴.



5

Los derivados de ciano (XXX) pueden obtenerse haciendo reaccionar cloropiridopirimidinas (XXVIII) con una fuente de cianuro tal como cianuro de potasio o cianuro de sodio en presencia de un catalizador de paladio tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano a una temperatura de 80°C a 140°C.

10

La hidrólisis posterior del grupo ciano en compuestos de fórmula (XXX) en condiciones básicas tales como tratamiento con una solución acuosa de NaOH al 1M o KOH al 1M a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 110°C proporciona las carboxipiridopirimidinas de fórmula (Iff).

15

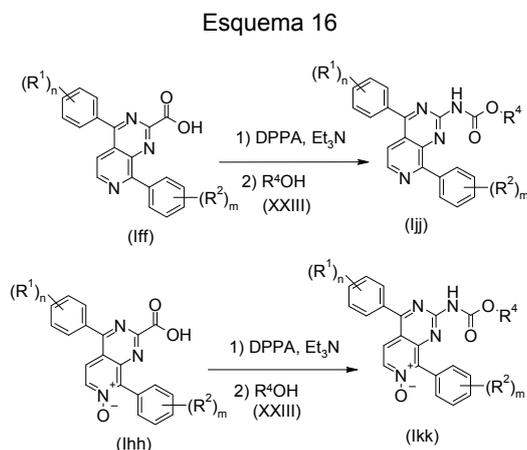
La oxidación de las carboxipiridopirimidinas de fórmula (Iff) con un agente oxidante tal como Oxone®, monoperoxifalato de hexahidrato de magnesio, peróxido de hidrógeno o ácido *meta*-cloroperbenzoico, preferiblemente con ácido *meta*-cloroperbenzoico en un disolvente halogenado tal como diclorometano y a una temperatura en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, proporciona los *N*-óxidos de carboxipiridopirimidina de fórmula (Ihh).

20

Por tanto, el tratamiento de compuestos de fórmula (Iff) o (Ihh) con un alcohol de fórmula (XXXI) en presencia de un reactivo de esterificación tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y un catalizador tal como *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente orgánico aprótico tal como THF, DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente proporciona, respectivamente, los compuestos (Igg) y (Iii).

25

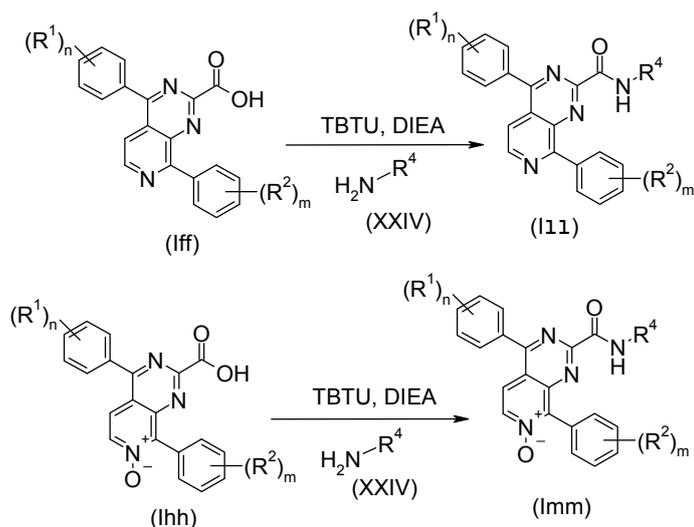
En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ es un grupo -NH-CO-OR⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en el esquema 16.



La redistribución de tipo Curtius (Mamouni, R.; Aadil, M.; Akssira, M.; Lasri, J; Sepulveda-Arques, J *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2745) de (Iff) y (Ihh) utilizando una fuente de azida tal como difenilfosforilazida (DPPA) en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como dioxano, tolueno, DMF o 1,2-dimetoxietano y a una temperatura en el intervalo de 25°C al punto de ebullición del disolvente, seguido de la adición de alcoholes de fórmula (XXIII), proporciona carbamatos (Ijj) y (Ikk), respectivamente.

En el caso particular de compuestos de fórmula (I) en los que G es nitrógeno y R³ es un grupo -CO-NH-R⁴, puede utilizarse el esquema sintético mostrado a continuación en el esquema 17.

Esquema 17



10 Los compuestos de fórmula (I11) y (Imm) pueden prepararse mediante una reacción de amidación de las correspondientes carboxipiridopirimidinas (Iff) y (Ihh) con una amina de fórmula (XXIV) en presencia de un reactivo de amidación tal como hexafluorofosfato de 2-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente orgánico aprótico tal como DMF o acetonitrilo a temperatura ambiente.

Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de fórmula (I) pueden convertirse mediante procedimientos conocidos *per se* en sales o *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables. Las sales preferidas son sales de adición de ácido obtenibles mediante tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido fumárico, tartárico, succínico o clorhídrico.

20 Ensayos biológicos.

Ensayo de inhibición.

Se realizó el ensayo de actividad enzimática en placas de microvaloración de 96 pocillos (Corning, número de catálogo 3686) utilizando un volumen total de 50 µl de un tampón de ensayo compuesto por HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 1,75 mM.

25 Se preincubaron diversas concentraciones del compuesto de ensayo o controles de vehículo durante una hora con 0,055 µg/ml de la enzima p38 alfa humana (SAPKa) (obtenida en la Universidad de Dundee). Se inició la reacción mediante la adición de sustrato ATF2 biotinilado y ATP a concentraciones alrededor de sus valores de Km (concentración final 0,62 µM y 60 µM, respectivamente) y tuvo lugar durante una hora a 25°C. La adición de los reactivos de detección, estreptavidina-XL665 y anticuerpo anti-residuo de fósforo acoplado a criptato de europio, causó la yuxtaposición del criptato y el fluoróforo XL665, dando como resultado una transferencia de energía de fluorescencia (FRET). La intensidad de FRET depende de la cantidad de anticuerpo criptato ligado, que es proporcional al grado de fosforilación del sustrato. Se midió la intensidad de FRET utilizando un espectrofluorómetro Victor 2V.

35 Se analizaron los datos mediante regresión no lineal (ecuación de Hill), generando una curva de respuesta a la dosis. El valor de IC₅₀ calculado es la concentración del compuesto de ensayo que causaba un 50% de reducción de la intensidad máxima de FRET.

Ensayo funcional.

Se midió la actividad de los compuestos en la inhibición de la producción de TNFα en un ensayo celular utilizando la

- línea celular monocítica humana THP-1. Con este fin, se sembraron 2×10^5 células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo redondo tratadas con cultivo de tejido en RPMI (que contiene 10% de FCS, L-Gln 2mM, tampón Hepes 10 mM, piruvato de sodio 1 mM, glucosa 4,5 g/l, HNaCO_3 1,5 g/l y beta-mercaptoetanol 50 μM), junto con compuestos a la concentración de ensayo deseada y LPS (Sigma, L2630) a una concentración final de 10 $\mu\text{g/ml}$. Se resuspendieron los compuestos en 100% de DMSO a una concentración de 1 mM y se titularon los mismos en diluciones 10 x en el medio. Los controles incluyeron células estimuladas individuales y células estimuladas tratadas con la concentración más alta de vehículo del compuesto (1% de DMSO). Se incubaron las células durante 5 h a 37° C en una atmósfera de 5% de CO_2 . Se recuperó el sobrenadante celular mediante centrifugación y se diluyó 5 veces antes de ensayar en un ELISA de TNF α humano estándar (RnD Systems).
- 10 Se analizaron los datos mediante regresión no lineal (ecuación de Hill), generando una curva de respuesta a la dosis. El valor de IC_{50} calculado es la concentración del compuesto de ensayo que causaba un 50% de reducción en la producción máxima de TNF α .

- Los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores de la producción de TNF α . Los derivados preferidos de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina de la invención poseen un valor de IC_{50} para la inhibición de la producción de TNF α de menos de 10 μM , preferiblemente menos de 1 μM , y siendo el más preferible menos de 100 nM.

La Tabla 1 muestra las actividades en el ensayo de p38 de algunos compuestos de la presente invención.

Tabla 1

Ejemplo	IC_{50} del p38 α (nM)
2	22
8	6
10	14
12	3,3
17	13
18	15
19	8
20	12
21	66
22	85
26	35
30	28
32	34

- 20 Puede observarse a partir de la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidina preferidos de la invención poseen un valor de IC_{50} de inhibición de p38 α de menos de 1 μM , preferiblemente menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 80 nM y siendo el más preferible menos de 50 nM.

- Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidinas de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Dichas enfermedades son, por ejemplo, artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusion, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.

- 30 En consecuencia, la presente invención proporciona derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-d]pirimidinas de la invención y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y/o sales de los mismos para uso en un método de tratamiento de trastornos del cuerpo humano o animal, que comprende administrar a un sujeto que requiera dicho tratamiento una cantidad eficaz del derivado de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a 99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se realiza una dilución adicional antes de la administración.

Los diluyentes que se pueden utilizar en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, si se desea junto con agentes colorantes o aromatizantes. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente de 2 a 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una de sus sales.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo o sales de dicho compuesto, formando las composiciones de esta invención, son bien conocidos *per se* y los excipientes reales utilizados dependen, entre otros, del procedimiento pretendido de administración de las composiciones.

Los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de la invención pueden combinarse también con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora mediante tratamiento con un inhibidor de proteína quinasa activada por mitógeno p38.

Las combinaciones de la invención comprenden una o más sustancias activas adicionales que son conocidas por ser útiles en el tratamiento de trastornos respiratorios o inflamatorios, seleccionados de antagonistas de receptores muscarínicos M3, agonistas de β_2 , inhibidores de PDE4, corticosteroides, antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2 (también conocidos como antagonistas del leucotrieno D4), inhibidores de quinasa egfr, antagonistas del receptor de adenosina A2b, antagonistas del receptor NK1, antagonistas de CRTh2, inhibidores de quinasa syk, antagonistas de CCR3, antagonistas de VLA-4 y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) tales como metotrexato.

Cuando se utilizan los derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de la invención para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, enfisema, puede ser ventajoso utilizarlos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) agonistas de β_2 , (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, (6) inhibidores de quinasa egfr, (7) antagonistas de A2b, (8) agonistas de receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de quinasa syk, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4 y (13) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) tales como metotrexato.

Cuando se utilizan derivados de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de la invención para el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad intestinal inflamatoria tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus sistémico eritematoso, escleroderma, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica autoinmune, miastenia grave o enfermedad de Addison, puede ser ventajoso utilizarlos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como inhibidores de PDE4, antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, inhibidores de egfr-quinasa, antagonistas de A2b, agonistas de receptor NK1, antagonistas de CCR3, antagonistas de VLA-4 y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Los ejemplos de antagonistas de M3 adecuados (anticolinérgicos) que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de tropio, revatropato, espatropato, sales de 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de 1-(2-feniletal)-3-(9*H*-xanten-9-ylcarboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano, sales de éster endo-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), *N*-[1-(6-aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(*R*)-[3,3-difluoro-1(*R*)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-*N*-[1-[4(*S*)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-*N*-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-2(*R*)-[3,3-difluorociclopent-1(*R*)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), *N*-[*N*-2-[*N*-[1-(ciclohexilmetil)piperidin-3(*R*)-ilmetil]carbamoil]etil]carbamoilmetil]-3,3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butilílico del ácido 2(*R*)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetico (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales de 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, sales de 7-(2,2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, sales de 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0*2,4*]nonano de éster del ácido 9-metil-9*H*-fluoreno-9-carboxílico, todos ellos opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles. Entre las sales, se

prefieren cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

Los ejemplos de agonistas de β_2 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, HOKU-81, monohidrato de clorhidrato de (-)-2-[7(S)-[2(R)-hidroxi-2-(4-hidroxiifenil)etilamino]-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftiloxi]-N,N-dimetilacetamida, carmoterol, QAB-149 y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-[[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil} etil]amino]etil]-2(3*H*)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2*H*-5-hidroxi-3-oxo-4*H*-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-*terc*-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(*terc*-butilamino)etanol, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente españolas números P200501229 y P200601082. Cuando los agonistas de β_2 están en la forma de una sal o derivado, se prefiere particularmente que estén en una forma seleccionada de sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos, fumaratos, furoatos, xinafoatos o mezclas de los mismos.

Los siguientes agonistas de β_2 son de especial interés para la combinación con los compuestos de fórmula (I): arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reproterol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, GSK-159797, KUL-1248, TA-2005 y QAB-149, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles

Son aún más preferidos los siguientes agonistas de β_2 : formoterol, salmeterol y GSK-597901, GSK-159797, QAB-149, opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos, y opcionalmente sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles. Son aún más preferidos salmeterol y formoterol.

Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, clorhidrato de drotaverina, lirimilast, cilomilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico, (R)-(+)-4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1*H*-indol-3-il]-2-oxoacetamida, 9-(2-fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrol-3,2,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, clorhidrato de 3-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3*H*-purina, 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1*H*)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, *cis*-[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)-ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J, 2003, 22 (supl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO03/097613, WO2004/058729 A1 y WO 2005/049581 A1.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflocort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, acetona de triamcinolona, acetona de fluocinolona, fluocinonida, pivalato de clorcortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicartrato, dipropionato de alclometasona, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodon, propionato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, propionato de butirato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos de antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son tomelukast, lbudilast, pobilukast, hidrato de pranlukast, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, tipelukast, cinalukast, iralukast de sodio, masilukast, montelukast de sodio, 5-[3-[3-(2-quinolinilmetoxi)fenoxi]propil]-1*H*-tetrazol, sal de sodio de (E)-8-[2-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]vinil]-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-4*H*-benzopiran-4-ona, ácido 2-[N-[4-(4-clorofenilsulfonamido)butil]-N-[3-(4-isopropiltiazol-2-ilmetoxi)bencil]sulfamoi]benzoico, ácido (3*R*,4*R*)-3-[6-(5-fluorobenzotiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-

3,4-dihidro-2*H*-1-benzopiran-3-ilmetil]benzoico, clorhidrato de ácido 2-[2-(4-*terc*-butiltiazol-2-il)benzofuran-5-
 iloximetil]fenil]acético, 5-[2-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenoximetil]bencil]-1*H*-tetrazol, ácido (*E*)-2,2-dietil-3'-[2-(2-(4-
 isopropil)tiazolil]etenil]succinanílico; ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico;
 ácido [[5-[[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético; 9-[(4-acetil-3-hidroxi-2-
 5 propilfenoxi)metil]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona; sal de sodio del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-
 il)vinil]fenil]-8-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4,6-ditiaoctanoico; sal de sodio del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-
 il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-*a*]-
 1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-9(1*H*)-ona, (*R*)-3-[2-metoxi-4-[*N*-(2-metilfenilsulfonil)carbamoil]bencil]-1-metil-*N*-(4,4,4-
 10 trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida; MCC-847 (de AstraZeneca); ácido (+)-4(*S*)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-
 fenoxibutoxi)fenil]-5(*Z*)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT
 WO2004/043966A1

Ejemplos de inhibidores de quinasa egfr adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína
 quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son palifermina, cetuximab, gefitinib, repifermina,
 clorhidrato de erlotinib, diclorhidrato de canertinib, lapatinib y *N*-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-
 15 etoxiquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(*E*)-butenamida.

Ejemplos de agonistas de receptor de adenosina A2b adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de
 proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son CVT-6883 de CV Therapeutics, ácido 4-(1-
 butilxantín-8-il)benzoico, 8-[1-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilmetil]-1*H*-pirazol-4-il]-1,3-dipropilxantina, *N*-(1,3-
 benzodioxol-5-il)-2-[5-(1,3-dipropilxantín-8-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-iloxi]acetamida, 8-[4-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-
 20 oxadiazol-3-ilmetoxi]fenil]-1, 3-dipropilxantina, 3-[5-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-4-
 il]benzonitrilo, ácido 4-(2,6-dioxo-1-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-purin-8-il)bencenosulfónico, clorhidrato de 1-[2-[8-(3-
 fluorofenil)-9-metil-9*H*-adenin-2-il]etenil]ciclopentanol, *N*-(2-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantín-8-il)-fenoxi]acetamida,
N-(4-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantín-8-il)-fenoxi] acetamida, *N*-(4-cianofenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantín-8-
 25 il)fenoxi]acetamida, 4-(3,4-diclorofenil)-5-(4-piridinil)tiazol-2-amina o los compuestos de las solicitudes de patente
 internacional WO 2005/040155 A1, WO2005/100353 A1 y las solicitudes de patente española P200502433 y
 P200501876.

Ejemplos de antagonistas de receptor NK1 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína
 quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son besilato de nolpitantio, dapitant, lanepitant,
 clorhidrato de vofopitant, aprepitant, ezlopitant, C-1.7-O-3.1-lactona de *N*-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-*N*-metil-
 30 2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alotreonil-asparaginil-serina, *N*-bencil-*N*-metilamida de 1-metilindol-3-ilcarbamoil-
 [4(*R*)-hidroxil]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina, (+)-(2*S*,3*S*)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina,
 (2*R*,4*S*)-*N*-[1-[3,5-bis(trifluorometil)-benzoil]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolin-4-carboxamida, bis(*N*-metil-D-
 glucamina)sal del ácido 3-[2(*R*)-[1(*R*)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(*S*)-(4-fluorofenil)morfolin-4-ilmetil]-5-oxo-
 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-fosfónico; sal de 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2) del ácido [3-[2(*R*)-[1(*R*)-[3,5-
 35 bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(*S*)-(4-fluorofenil)-4-morfolinilmetil]-2,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fosfónico,
 clorhidrato de 2(*S*)-óxido de 1'-[2-[2(*R*)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-
 il]etil]espiro[benzo[*c*]tiofen-1(3*H*)-4'-piperidina] y el compuesto CS-003 descrito en Eur Respir J, 2003, 22 (supl. 45):
 Abst P2664.

Ejemplos de antagonistas de CRTh2 adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa
 activada por mitógeno p38 de la presente invención son ácido 2-[5-fluoro-2-metil-1-[4-(metilsulfonil)fenilsulfonil]-1*H*-
 40 indol-3-il]acético, ramatrobán, ácido (3*R*)-4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-
 tetrahidrociclopenta[*b*]indol-3-il]acético y ácido (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-7-[2-(5-hidroxibenzo[*tio*fen-3-ilcarboxamido)-6,6-
 dimetilbicciclo[3.1.1]hept-3-il]-5(*Z*)-heptenoico.

Ejemplos de inhibidores de quinasa Syk adecuados que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína
 quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son piceatanol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-
 (trifluorometil)fenilamino]pirimidina-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), R-112 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-788 (de
 Rigel), bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-
 45 pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona, 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, *N*-[4-[6-(ciclobutilamino)-9*H*-purin-
 2-ilamino]fenil]-*N*-metilacetamida, diclorhidrato de 2-[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-*c*]pirimidin-5-ilamino]piridina-3-
 50 carboxamida y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).

Ejemplos de antagonistas de CCR3 que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por
 mitógeno p38 de la presente invención son 4-[3-[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2(*S*)-ilmetil]ureidometil]benzamida, *N*-
 [1(*R*)-[4-(3,4-diclorobencil)piperidin-1-ilmetil]-2-metilpropil]-*N*-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, *N*-[1(*S*)-[4-(4-clorobencil)
 piperidin-1-ilmetil]-2-hidroxi]propil]-*N*-(3,4, 5-trimetoxi-fenil)urea, 3-[3-(3-acetilfenil)ureido]-2-[4-(4-
 55 fluorobencil)piperidin-1-ilmetil]-*N*-metilbenzamida, cloruro de 4-(3,4-diclorobencil)-1-metil-1-[3-metil-2(*R*)-[3-(3,4,5-
 trimetoxifenil)ureido]butil]piperidinio, *N*-[2-[4(*R*)-(3,4-diclorobencil)-pirrolidin-2(*S*)-il]etil]-2-[5-(3,4-
 dimetoxifenil)pirimidin-2-ilsulfanil]acetamida, CRIC-3 (de IPF Pharmaceuticals), ácido 2(*R*)-[1-[1-(2,4-diclorobencil)-
 4(*S*)-(3-tienil)pirrolidin-3(*S*)-ilmetil]piperidin-4-ilmetil]pentanoico, ácido 8-[1-(2,4-dicloro-bencil)-4(*S*)-(3-tienil)pirrolidin-
 3(*S*)-ilmetil]-3,3-dipropil-1-oxa-8-azaspiro[4.5]-decano-2(*S*)-carboxílico, ácido 11-[1-(2,4-diclorobencil)-4(*S*)-(3-
 60 tienil)pirrolidin-3(*S*)-ilmetil]-3,14-dioxa-11-azadiaspiro[5.1.5.2] pentadecano-15(*S*)-carboxílico, W-56750 (de
 Mitsubishi Pharma), *N*-[1(*S*)-[3-endo-(4-clorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]-2(*S*)-hidroxipropil]-*N*-(3,4,5-

trimetoxifenil)urea, bencenosulfonato de *N*-(3-acetilfenil)-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-[3(*S*)-(4-fluorobencil)-piperidin-1-ilmetil]ciclohexil]urea, yoduro de trans-1-(cicloheptilmetil)-4-(2,7-dicloro-9*H*-xanten-9-ilcarboxamido)-1-metilpiperidinio, GW-782415 (de GlaxoSmithKline), GW-824575 (de GlaxoSmithKline), *N*-[1'-(3,4-diclorobencil)-1,4'-bipiperidin-3-ilmetil]quinolin-6-carboxamida, fumarato de *N*-[1-(6-fluoronaftalen-2-ilmetil)pirrolidin-3(*R*)-yl]-2-[1-(3-hidroxi-5-metilpiridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-iliden]acetamida y DIN-106935 (de Bristol-Myers Squibb).

Ejemplos de antagonistas de VLA-4 que pueden combinarse con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son *N*-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil]-*L*-leucil-*L*-aspartil-*L*-valil-*L*-prolina, ácido 3(*S*)-[2(*S*)-[4,4-dimetil-3-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-4-metilpentanoilamino]-3-fenilpropiónico, ácido 2(*S*)-(2,6-diclorobenzamido)-3-(2',6'-dimetoxibifenil-4-il)propiónico, RBx-4638 (de Ranbaxy), R-411 (de Roche), RBx-7796 (de Ranbaxy), SB-683699 (de GlaxoSmithKline), DW-908e (de Daiichi Pharmaceutical), RO-0270608 (de Roche), AJM-300 (de Ajinomoto), PS-460644 (de Pharmacopeia) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO 02/057242 A2 y WO 2004/099126 A1.

Ejemplos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) que pueden combinarse con los inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son auranofina, azatioprina, bucilamina, ciclosporina, iguratimod, leflunomida, metotrexato, pentostatina, rimacalib clorhidrato, romazarit, salazodina, sulfasalazina, teriflunomida, 1,1-dióxido de (*E*)-5-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibenciliden)-2-etilisotiazolidina, clorhidrato de cis-2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol, ácido 2-[8-[2-[6-(metilamino)piridil-2-iletoksi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-2-benzazepin-4-(*S*)-il]acético, 4-acetoxi-2-(4-metilfenil)benzotiazol, 3-[4-metil-3-[*N*-metil-*N*-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropionitrilo (CP-690550), 3-deazaadenosina, bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-ona (R-406), AD-452 de Sosei, AD-827 de Arakis, BB-2983 de British Biotech, SC-12267 de 4SC, CPH-82 de Conpharm, R-1295 de Roche, R-1503 de Roche y clorhidrato de *N*2-[3-[1(*S*)-(2-fluorobifenil-4-il)etil]isoxazol-5-il]morfolin-4-carboxamidina (SMP-114).

Las combinaciones de la invención pueden utilizarse en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejora mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Por tanto, la presente invención abarca procedimientos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

Ejemplos preferidos de dichos trastornos son aquellas enfermedades respiratorias en las que se espera que el uso de agentes broncodilatadores tenga un efecto beneficioso, por ejemplo, asma, bronquitis aguda o crónica, enfisema o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Los compuestos activos en las combinaciones de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que se vaya a tratar, por ejemplo, por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas masticables, preparaciones de liberación controlada, preparación de disolución rápida, etc.), por vía tópica (como cremas, ungüentos, lociones, pulverizadores nasales o aerosoles, etc.), mediante inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (como un polvo seco, una solución, una dispersión, etc.).

Los compuestos activos en la combinación, es decir los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la invención, y los otros compuestos activos opcionales pueden administrarse conjuntamente en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones pretendidas para administración separada, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía u otra diferente.

Una ejecución de la presente invención consiste en un kit de partes que comprende los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

Otra ejecución de la presente invención consiste en un paquete que comprende un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de fórmula (I) y otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria para uso simultáneo, concomitante, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

En una realización preferida de la invención, los compuestos activos en la combinación se administran por inhalación a través de un dispositivo de suministro común, en el que pueden formularse en la misma o en diferentes composiciones farmacéuticas.

En la realización más preferida, los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la invención y el otro compuesto activo tal como se definió anteriormente están ambos presentes en la misma composición farmacéutica y se administran mediante inhalación a través de un dispositivo de suministro común.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el(los) ingrediente(s) activo(s) en contacto con el vehículo. En general, las

formulaciones se preparan poniendo en contacto de modo uniforme e íntimo el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si se considera necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

5 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o granulado; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse en forma de inyección intravenosa rápida, electuario o pasta

10 Una formulación de jarabe consistirá por lo general en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante.

Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado de forma rutinaria para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábica, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.

15 Se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en forma fluida tal como un polvo o granulado, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos preparados por moldeo se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un
20 diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir o se les puede practicar una ranura y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos.

Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación de rutina, por ejemplo, utilizando los vehículos anteriormente citados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico utilizado de forma
25 rutinaria para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan a una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones de polvo seco para administración tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o ampollas de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para uso en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo
30 para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de la lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener por lo general entre 2 µg a 150 µg de cada uno de los ingredientes terapéuticamente activos. Como alternativa, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) presentarse sin excipientes.

El empaque de la formulación puede ser adecuado para la administración de dosis unitarias o de dosis múltiples. En el caso de la administración de dosis múltiples, la formulación puede estar dosificada previamente o dosificarse durante el uso. Así, los inhaladores de polvo seco se clasifican en tres grupos: dispositivos de (a) dosis única, (b) dosis unitarias múltiples y (c) dosis múltiples.
35

Para los inhaladores del primer tipo, las dosis únicas han sido pesadas por el fabricante en recipientes pequeños, que son principalmente cápsulas de gelatina dura. Una cápsula debe tomarse de una caja o recipiente separado e insertarse en una zona receptáculo del inhalador. Después, la cápsula debe abrirse o perforarse con agujas o
40 cuchillas para permitir que parte de la corriente de aire de inspiración pase por la cápsula para arrastrar el polvo o para descargar el polvo de la cápsula por estas perforaciones por la acción de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, la cápsula vaciada debe retirarse del inhalador de nuevo. En la mayoría de los casos, es necesario desensamblar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, lo que es una operación que puede ser difícil y molesta para algunos pacientes. Otras desventajas relacionadas con el uso de las cápsulas de gelatina
45 dura para polvos de inhalación son (a) protección deficiente contra la captación de humedad del aire ambiental, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido previamente expuestas a una humedad relativa extrema, lo que provoca fragmentación o formación de entalladuras, y (c) posible inhalación de fragmentos de las cápsulas. Además, para numerosos inhaladores de cápsulas, se ha informado de una expulsión incompleta (por ejemplo Nielsen y cols., 1997).
50

Algunos inhaladores de cápsula tienen un depósito del que pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara de recepción, en la que tiene lugar la perforación y vaciado como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsula tienen carruseles giratorios con cámaras para cápsulas que pueden alinearse con el conducto de aire durante la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134). dichos
55 inhaladores comprenden el tipo de inhaladores de dosis unitarias múltiples junto con inhaladores de ampollas, que tienen un número limitado de dosis unitarias suministradas en un disco o en una tira.

Los inhaladores de ampolla proporcionan al medicamento una mejor protección contra la humedad que los

5 inhaladores de cápsula. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta, así como la lámina de la ampolla, o despegando la lámina de la cubierta. Cuando se usa una tira de ampollas en lugar de un disco, puede aumentarse el número de dosis, pero resulta incomodo para el paciente reemplazar la tira vacía. Por lo tanto, dichos dispositivos son con frecuencia desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica utilizada para transportar la tira y abrir las cavidades para las ampollas.

10 Los inhaladores de dosis múltiples no contienen cantidades previamente medidas de la formulación de polvo. Estos consisten en un contenedor relativamente grande y un dispositivo de medición de dosis que debe ser accionado por el paciente. El contenedor porta múltiples dosis que se aíslan individualmente del resto del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos dispositivos de medición de la dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo, el documento EP0069715) o discos (por ejemplo, los documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo, los documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y conos truncados giratorios (por ejemplo, el documento WO 92/00771), todos ellos disponen de cavidades que deben que llenarse con polvo desde el contenedor. Otros dispositivos de dosis múltiples tienen placas correderas de medición (por ejemplo, los documentos US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medición con una cavidad local o 15 circunferencial para desplazar un cierto volumen de polvo desde el contenedor a una cámara de suministro o a un conducto de aire, por ejemplo, los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928.

La medida reproducible de dosis es uno de los problemas principales para los dispositivos de inhalación de múltiples dosis.

20 La formulación en polvo tiene que presentar unas propiedades de flujo buenas y estables, debido a que el llenado de las copas o cavidades de medición de la dosis está basado fundamentalmente en la influencia de la fuerza de la gravedad.

25 Para aquellos inhaladores de dosis única y de dosis unitaria múltiple recargados, la exactitud en la medida de la dosis y la reproducibilidad se garantizan por el fabricante. Por otro lado, los inhaladores de dosis múltiples pueden contener un número mucho mayor de dosis, mientras que el número de actuaciones para cargar una dosis es por lo general menor.

Debido a que la corriente de aire de inspiración en los dispositivos de dosis múltiples está con frecuencia dirigida directamente por la cavidad de medición de la dosis y, debido a que los sistemas de medición de dosis masivas y rígidas de los inhaladores de dosis múltiples no se pueden agitar por esta corriente de aire de inspiración, la masa de polvo es arrastrada simplemente desde la cavidad y se obtiene poca desaglomeración durante la descarga.

30 Por consiguiente, son necesarios medios de disgregación separada. Sin embargo, en la práctica, éstos no siempre forman parte del diseño del inhalador. Debido al alto número de dosis en los dispositivos de dosis múltiples, se debe minimizar la adhesión de polvo sobre las paredes internas de los conductos de aire y de los medios de desaglomeración y/o debe ser posible la limpieza regular de estas partes sin afectar a las dosis remanentes en el dispositivo. Algunos inhaladores de dosis múltiples tienen recipientes de fármaco desechables que se pueden 35 reemplazar después de que se ha tomado el número prescrito de dosis (por ejemplo, el documento WO 97/000703). Para dichos inhaladores de dosis múltiples semipermanentes con recipientes de fármaco desechables, los requisitos para impedir la acumulación de fármaco son aún más estrictos.

40 Aparte de las aplicaciones mediante inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en aerosoles que funcionan mediante gases propulsores o mediante los denominados atomizadores, por los cuales se pueden pulverizar soluciones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se produce una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos atomizadores es que se puede evitar totalmente el uso de gases propulsores.

Se describen dichos atomizadores, por ejemplo, en la solicitud de patente PCT No. WO 91/14468 y la solicitud de patente internacional No. WO 97/12687, y se hace aquí referencia a los contenidos de las mismas.

45 Las composiciones para rociado para el suministro tópico al pulmón por inhalación se pueden formular, por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o como aerosoles suministrados desde envases a presión, tales como un inhalador de dosis medida, utilizando un propulsor licuado adecuado. Las composiciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden ser una suspensión o una solución y por lo general contienen el(los) ingrediente(s) activo(s) y un propulsor adecuado tal como un fluorocarbono o clorofluorocarbono que contiene hidrógeno o mezclas de los 50 mismos, en particular hidrofluoroalcanos, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, en especial 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano o una mezcla de los mismos. También se puede utilizar como propulsor dióxido de carbono u otro gas adecuado. La composición de aerosol puede estar exenta de excipientes o puede contener opcionalmente excipientes de formulación adicionales bien conocidos en la técnica tales como tensioactivos, por ejemplo, ácido oleico o lecitina y codisolventes tales como 55 etanol. Las formulaciones a presión estarán contenidas por lo general en un recipiente (por ejemplo, un recipiente de aluminio) cerrado provisto con una válvula (por ejemplo una válvula de medición) y acoplada a un actuador provisto con una boquilla.

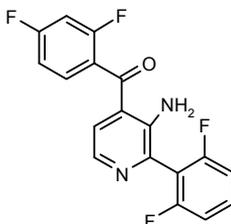
Los medicamentos para administración por inhalación tienen de forma deseable un tamaño de partícula controlado.

- El tamaño de partícula óptimo para inhalación en el sistema bronquial varía normalmente de 1 a 10 μm , preferiblemente de 2 a 5 μm . Por lo general, las partículas con un tamaño superior a 20 μm son demasiado grandes cuando se inhalan para llegar a las vías respiratorias pequeñas. Para conseguir estos tamaños de partícula, se puede reducir el tamaño de las partículas del ingrediente activo producido por medios convencionales, por ejemplo, por micronización. La fracción deseada se puede separar por clasificación con aire o tamizado. Preferiblemente, las partículas serán cristalinas.
- Conseguir una alta reproducibilidad de dosis con polvos micronizados es difícil debido a su pobre fluidez y la extrema tendencia a la aglomeración. Para mejorar la eficacia de las composiciones de polvo seco, las partículas deberían ser grandes mientras están en el inhalador, pero pequeñas cuando se descargan al tracto respiratorio. Por tanto, se emplea por lo general un excipiente tal como lactosa o glucosa. El tamaño de partícula del excipiente normalmente será mucho mayor que el del medicamento inhalado en la presente invención. Cuando el excipiente es lactosa, estará presente típicamente en forma de lactosa molida, preferiblemente monohidrato de alfa lactosa cristalina.
- Las composiciones de aerosol a presión se llenarán por lo general en recipientes provistos con una válvula, en especial una válvula de medición. Los recipientes pueden recubrirse opcionalmente con un material plástico, por ejemplo, un polímero de fluorocarbono como se describe en el documento W096/32150. Los recipientes se acoplarán con un actuador adaptado para suministro bucal.
- Las composiciones típicas para suministro nasal incluyen las mencionadas anteriormente para inhalación e incluyen además composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad, que se pueden administrar por bombeo nasal.
- Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, ungüento, loción o pasta, o están en forma de un emplastro, parche o membrana medicados.
- Preferiblemente, la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente puede administrar una única dosis.
- La cantidad de cada ingrediente activo que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará naturalmente con el ingrediente activo particular, la vía de administración, el sujeto bajo tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se esté tratando.
- Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 2 a 2000 mg de ingrediente activo al día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos por día. Los ingredientes activos se administran preferiblemente una o dos veces al día.
- Cada unidad de dosificación puede contener, por ejemplo, de 0,1 mg a 1000 mg y, preferiblemente, de 1 mg a 100 mg de un derivado de 1,7-naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Cuando se utilizan combinaciones de principios activos, se contempla que todos los agentes activos se administren al mismo tiempo o cercanamente en el tiempo. Como alternativa, se pueden tomar uno o dos ingredientes activos por la mañana y el(los) otro(s) a lo largo del día. O en otro escenario, se pueden tomar uno o dos ingredientes activos dos veces al día y el(los) otro(s) una vez al día, al mismo tiempo con uno de los que se dosifican dos veces al día o por separado. Preferiblemente, se tomarán juntos al mismo tiempo al menos dos y, más preferiblemente, todos los ingredientes activos. Preferiblemente, se administrarán en forma de mezcla al menos dos y, más preferiblemente, todos los ingredientes activos.
- Las composiciones de sustancia activa según la invención se administran preferiblemente en forma de composiciones para inhalación suministradas con la ayuda de inhaladores, especialmente inhaladores de polvo seco, sin embargo, es posible cualquier otra forma o aplicación parenteral u oral. Aquí, la aplicación de composiciones inhaladas constituye la realización de la forma de aplicación preferida, especialmente en la terapia de enfermedades pulmonares obstructivas o para el tratamiento de asma.
- Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en la misma se ilustran mediante los siguientes ejemplos (1 a 34) incluyendo los ejemplos de preparación (preparaciones 1-15), que no limitan el ámbito de la invención en modo alguno.
- Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón ^1H ($^1\text{HRMN}$) se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los puntos de fusión se registraron utilizando un aparato Büchi B-540. Las separaciones cromatográficas se obtuvieron utilizando un sistema Waters 2795 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 100 mm, 3,5 mm). Como detectores se utilizaron un espectrómetro de masas Micromass ZMD que utiliza ionización ES y un detector de matriz de diodos Waters 996. La fase móvil fue ácido fórmico (0,46 ml), amoniaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A) y ácido fórmico (0,4 ml), amoniaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B):

inicialmente de 0% a 95% de B en 20 min, y después 4 min con 95% de B. El tiempo de reequilibrio entre dos inyecciones fue de 5 min. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 μ l. Los cromatogramas de matriz de diodos se procesaron a 210 nm.

Preparaciones

5 Preparación 1



3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)metanona

a) 2,2-Dimetil-N-piridin-3-ilpropanamida

10 Se añadió cuidadosamente cloruro de pivaloilo (7,92 ml, 64,4 mmol) en 16 ml de diclorometano a una solución enfriada con hielo de 3-aminopiridina (6 g, 63,8 mmol) y trietilamina (9,72 ml, 70,2 mmol) en 124 ml de diclorometano en atmósfera de argón. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se lavó la mezcla con agua, bicarbonato de sodio acuoso al 4%, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (85:15) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (8,5 g, 75%) en forma de un sólido blanco.

b) N-[4-[(2,4-Difluorofenil)(hidroxi)metil]piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

20 Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 56 ml, 140 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1a (10 g, 56,2 mmol) en THF seco (140 ml) a -78°C en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 15 minutos y después a 0°C durante 3 horas. Después, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió cuidadosamente 2,4-difluorobenzaldehído (11,9 g, 84 mmol) en 14 ml de tetrahidrofurano. Después de 15 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se vertió la mezcla en agua (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando n-hexano/acetato de etilo (1:4 a 100% de acetato de etilo) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (9,5 g, 53%) en forma de un sólido blanco.

c) N-[4-(2,4-Difluorobenzoil)piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

30 Se disolvió el compuesto del título de la preparación 1b (20,1 g, 62,81 mmol) en cloroformo (550 ml) y se añadieron en porciones óxido de manganeso (IV) activado (54,8 g, 628,1 mmol) durante un periodo de 1 hora. Se agitó después la suspensión a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite[®], se lavó la torta de filtrado con más cloroformo y se evaporaron el filtrado y los lavados combinados, proporcionando el compuesto del título (19,9 g, 99%) en forma de un sólido.

d) (3-Aminopiridin-4-il)-(2,4-difluorofenil)metanona

35 Se trató una solución del compuesto del título de la preparación 1c (19,9 g, 62,7 mmol) en 190 ml de etanol con HCl acuoso 5 N (550 ml) y se calentó a 98 °C durante 7 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en agua con hielo y se ajustó el pH a 9-10 con amoníaco acuoso concentrado. Se extrajo la solución con acetato de etilo (4 x 200 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (12,2 g, 83%) en forma de un sólido amarillento.

e) (3-Amino-1-oxidopiridin-4-il)-(2,4-difluorofenil)metanona

40 Se añadió en porciones ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%) (17,9 g, 79,82 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1d (12,2 g, 52,07 mmol) en diclorometano (290 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (2 l) y se lavó la solución con bicarbonato de sodio acuoso al 4% (4 x 200 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando un residuo que se trituró en una mezcla de hexano y acetato de etilo (9:1) y se filtró, proporcionando el compuesto del título (9,4 g, 72%) en forma de un sólido amarillo brillante.

f) (3-Amino-2-bromopiridin-4-il)-(2,4-difluorofenil)metanona

Se disolvió el compuesto del título de la preparación 1e (9,4 g, 37,6 mmol) en 350 ml de diclorometano seco y se añadió en porciones oxibromuro de fósforo (31,3 g, 109,2 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción, se vertió en agua con hielo y se ajustó el pH a 10-11 con amoníaco acuoso concentrado. Se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 500 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando n-hexano/acetato de etilo (4:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (6,85 g, 58%) en forma de un sólido amarillo brillante.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 6,75 (s a, 2H), 6,88-7,09 (m, 2H), 7,12 (dd, $J=2$ y 4 Hz, 1H), 7,45-7,56 (m, 1H), 7,70 (d, $J=6$ Hz, 1H).

10 g) [3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)metanona

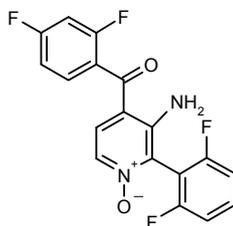
Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,56 ml) a una solución de 1,3-difluorobenceno (146 mg, 1,28 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) a -78°C en atmósfera de argón y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 30 minutos. Después, se calentó la mezcla de reacción a -50°C y se añadió cuidadosamente ZnCl_2 (0,5 M en THF, 2,8 ml). Después de 20 minutos, se añadieron secuencialmente el compuesto del título de la preparación 1f (200 mg, 0,64 mmol, en 1,5 ml de THF) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (66 mg, 0,06 mmol). Se sometió después la mezcla a tres ciclos de vacío-argón y se calentó en primer lugar a temperatura ambiente durante 15 minutos y después a 40°C durante 48 horas. Después de este tiempo, se enfrió la reacción y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el material bruto resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo (8:2 a 7:3) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (150 mg, 68%) en forma de un sólido amarillo.

EMBR (m/z): 347 ($M+1$)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 6,20 (s a, 2H), 6,93-7,14 (m, 4H), 7,22 (dd, $J=5,4$ y 3,1 Hz, 1H), 7,39-7,59 (m, 2H), 8,08 (d, $J=5,5$ Hz, 1H).

25 Preparación 2



[3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)-metanona

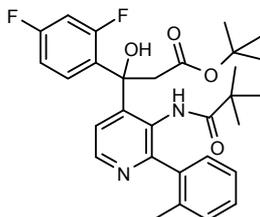
Se añadió en porciones ácido meta-cloroperbenzoico (77%) (482 mg, 2,16 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1g (500 mg, 1,44 mmol) en diclorometano (5,3 ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (50 ml) y se lavó la solución con bicarbonato de sodio acuoso al 4% (3 x 30 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (1:4) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (380 mg, 73%) en forma de un sólido amarillo.

35 EMBR (m/z): 363 ($M+1$)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3): 6,49 (s a, 2H), 6,92-7,17 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,46-7,60 (m, 2H), 7,67 (d, $J=7,1$ Hz, 1H).

Preparación 3



3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2-metilfenil]-4-il]propanoato de *terc*-butilo

a) [3-Amino-2-(2-metilfenil)piridin-4-il]-(2,4-difluorofenil)metanona

- 5 Se cargaron en un tubo Schlenk el compuesto de la preparación 1f (700 mg, 2,23 mmol), ácido 2-metilfenilborónico (456 mg, 3,39 mmol), carbonato de cesio (solución acuosa 2 M, 3,35 ml, 6,7 mmol) y dioxano (18 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (127 mg, 0,15 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 80°C en atmósfera de argón durante 17 h. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción fría, se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (5:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (656 mg, 90%) en forma de un sólido amarillo.

EMBR (m/z): 325 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

- 15 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,21 (s, 3H), 6,17 (s a, 2H), 6,91-7,09 (m, 2H), 7,13 (dd, J=5,1 y 2,7 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,48-7,59 (m, 1H), 8,00 (d, J=5,1 Hz, 1H).

b) 2,2-Dimetil-*N*-[2-(2-metilfenil)-4-(2,4-difluorobenzoil)piridin-3-il]-propanamida

- 20 Se añadió cuidadosamente cloruro de pivaloilo (1,75 ml, 14,18 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 3a (2,3 g, 7,09 mmol) y diisopropiletilamina (2,6 ml, 14,89 mmol) en dioxano (26 ml) en atmósfera de argón. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción en un reactor sellado a 110°C durante 6 horas. Se permitió enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 4%, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (3:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (2,62 g, 89%) en forma de un sólido amarillo.

- 25 EMBR (m/z): 409 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,79 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 6,80-6,87 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 4H), 7,90-7,98 (m, 1H), 8,65 (d, J=6 Hz, 1H).

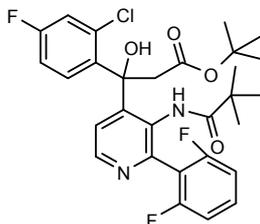
c) 3-(2,4-Difluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2-metilfenil]-4-il]propanoato de *terc*-butilo

- 30 Se añadió gota a gota *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 15,9 ml) a una solución de diisopropilamina (3,62 ml, 25,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 ml) a -78°C en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos y se enfrió de nuevo a -78°C. Después, se añadió cuidadosamente acetato de *terc*-butilo (3,42 ml, 25,4 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano seco y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota el compuesto del título de la preparación 3b (2,62 g, 6,35 mmol en 20 ml de tetrahidrofurano) y se agitó la reacción durante una noche, permitiéndola alcanzar lentamente la temperatura ambiente. Después de este período de tiempo, se evaporó el disolvente, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavaron las soluciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (3,77 g, 98%) en forma de un aceite amarronado..

- 40 EMBR (m/z): 525 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,72 (s, 9H), 1,44 (s, 9H), 2,26 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 6,31 (s a, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,55 (d, J=6 Hz, 1H).

Preparación 4



3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

a) *N*-{4-[(2-Cloro-4-fluorofenil)(hidroxi)metil]piridin-3-il}-2,2-dimetil-propanamida

5 Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 56,2 ml, 140,5 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1a (10 g, 56,2 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA) (20,9 ml, 140,5 mmol) en dietiléter (338 ml) a -78°C en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 15 minutos, y después a -10°C durante 2 horas. Después, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió cuidadosamente 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (20 g, 140,5 mmol) en 34 ml de tetrahidrofurano seco. Después de 15 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió
10 agua (100 ml) al matraz y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml), se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando diclorometano/acetato de etilo (7:3) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (6,15 g, 33%) en forma de un sólido.

b) *N*-[4-(2-Cloro-4-fluorobenzoil)piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

15 Obtenida en forma de un sólido amarillito (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 4a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1c.

c) (3-Aminopiridin-4-il)-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (92%) a partir del compuesto del título de la preparación 4b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1d.

20 d) (3-Amino-1-oxidopiridin-4-il)-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (83%) a partir del compuesto del título de la preparación 4c siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1e.

e) (3-Amino-2-bromopiridin-4-il)-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

25 Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (46%) a partir del compuesto del título de la preparación 4d siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1f.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,88 (s a, 2H), 6,96 (d, J=6 Hz, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,23 (dd, J=2 y 8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=6 y 10 Hz, 1H), 7,65 (d, J=6 Hz, 1H).

f) [3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

30 Obtenida en forma de un sólido amarillo (93%) a partir del compuesto del título de la preparación 4e y 1,3-difluorobenceno siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1g.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,32 (s a, 2H), 7,03-7,18 (m, 4H), 7,27 (dd, J=2 y 8 Hz, 1H), 7,36-7,55 (m, 2H), 8,03 (d, J=6 Hz, 1H).

g) 2,2-Dimetil-*N*-[2-(2,6-difluorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)piridin-3-il]propanamida

35 Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (87%) a partir del compuesto del título de la preparación 4f siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

EMBR (m/z): 447, 449 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,97 (s, 9H), 7,01-7,13 (m, 3H), 7,23 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,34 (d, J=6 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,67 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,72 (d, J=6 Hz, 1H).

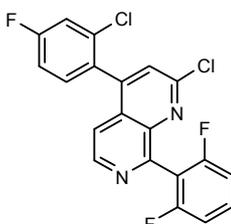
40 h) 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

Obtenido en forma de un sólido blanco (93%) a partir del compuesto del título de la preparación 4g siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

EMBR (m/z): 563, 565 (M+1)⁺.

- 5 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,71 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 3,21-3,37 (m, 2H), 6,30 (s a, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,58 (d, J=6 Hz, 1H).

Preparación 5



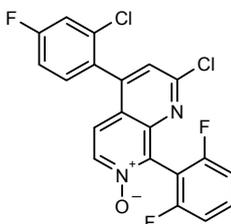
2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridina

- 10 Se suspendió el compuesto del título del ejemplo 7 (152 mg, 0,37 mmol) en oxiclورو de fósforo (1,60 ml) y se agitó la mezcla a 110°C durante 19 horas. Posteriormente, se vertió la mezcla de reacción enfriada en una mezcla de acetato de etilo-hielo y se alcalinizó a pH 7-8 con carbonato de potasio acuoso saturado. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título (140 mg, 91%) en forma de un sólido beis.

- 15 EMBR (m/z): 405, 407, 409 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,05-7,12 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,72 (d, J=6 Hz, 1H).

Preparación 6

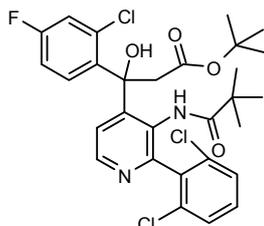


- 20 7-Óxido de 2-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridina

Obtenido en forma de un sólido marrón claro (26%) a partir del compuesto del título del ejemplo 8 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 5.

EMBR (m/z): 421, 423, 425 (M+1)⁺.

Preparación 7



- 25 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo
a) [3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)piridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

Se cargaron en un tubo Schlenk el compuesto de la preparación 4e (7,33 g, 22,24 mmol), ácido 2,6-

5 diclorofenilborónico (8,6 g, 45,07 mmol), fosfato de potasio (14,2 g, 66,9 mmol) y tolueno (140 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadieron 2-(diclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1-1'-bifenilo (S-PHOS) (0,92 g, 2,24 mmol) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (1,24 g, 1,35 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 110°C en atmósfera de argón durante 3 días. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción fría a través de Celite® y se lavó con más tolueno (60 ml). Se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/dietiléter (9:1 a 2:8) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (3,01 g, 34%) en forma de un sólido amarillo.

EMBR (m/z): 395, 397, 399, 401 (M+1)⁺.

10 ¹H-RMNδ (CDCl₃): 6,16 (s a, 2H), 7,07 (d, J=6 Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H), 8,04 (d, J=6 Hz, 1H).

b) 2,2-Dimetil-N-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)piridin-3-il]-propanamida

Obtenida en forma de un sólido marrón claro (73%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

EMBR (m/z): 479, 481, 483, 485 (M+1)⁺.

15 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,85 (s, 9H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,17 (d, J=9 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,71-7,76 (m, 1H), 8,74 (d, J=6 Hz, 1H).

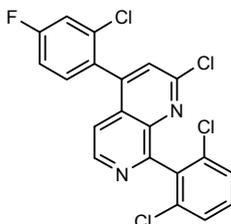
c) 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)-amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il}propanoato de *terc*-butilo

20 Obtenido en forma de un sólido amarronado (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 7b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

EMBR (m/z): 595, 597, 599, 601 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,70 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,20 (d, J=15 Hz, 1H), 3,39 (d, J=15 Hz, 1H), 6,29 (s a, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,30 (d, J=9 Hz, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 2H), 8,63 (d, J=6 Hz, 1H).

25 Preparación 8



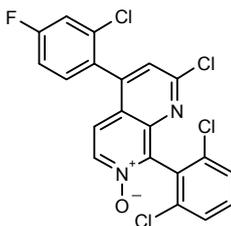
2-Cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridina

Obtenida en forma de un sólido blanco (80%) a partir del compuesto del título del ejemplo 11 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 5.

30 EMBR (m/z): 437, 439, 441, 443 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,20-7,25 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,47-7,52 (m, 3H), 8,73 (d, J=6 Hz, 1H).

Preparación 9



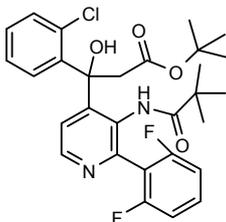
7-Óxido de 2-cloro-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridina

Obtenida en forma de un sólido marrón claro (67%) a partir del compuesto del título del ejemplo 12 siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 5.

EMBR (m/z): 453, 455, 457, 459 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,20-7,24 (m, 1H), 7,35-7,48 (m, 5H), 7,50-7,55 (m 2H), 8,30 (d, J=6 Hz, 1H).

5 Preparación 10



3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il}propanoato de *tert*-butilo

a) *N*-[4-[(2-Clorofenil)(hidroxi)metil]piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

10 Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 30 ml, 75 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 1a (5 g, 28,3 mmol) en tetrahidrofurano seco (70 ml) a -78°C en atmósfera de argón, y se agitó la mezcla resultante a esa temperatura durante 15 minutos y después a 0°C durante 3 horas. Después, se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió cuidadosamente 2-clorobenzaldehído (4,93 g, 43,4 mmol) en 7 ml de tetrahidrofurano. Después de 15 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se vertió la mezcla en agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Se lavó la solución orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando *n*-hexano/acetato de etilo (1:4) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (2,98 g, 33%) en forma de un sólido blanco.

b) *N*-[4-(2-Clorobenzoil)piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida

20 Obtenida en forma de un sólido amarillo (97%) a partir del compuesto del título de la preparación 10a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1c.

c) (3-Aminopiridin-4-il)-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (95%) a partir del compuesto del título de la preparación 10b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1d.

25 d) (3-Amino-1-oxidopiridin-4-il)-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (88%) a partir del compuesto del título de la preparación 10c siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1e.

e) (3-Amino-2-bromopiridin-4-il)-(2-clorofenil)metanona

30 Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (57%) a partir del compuesto del título de la preparación 10d siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1f.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,90 (s a, 2H), 6,98 (d, J=6 Hz, 1H), 7,29-7,49 (m, 4H), 7,64 (d, J=6 Hz, 1H).

f) [3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)piridin-4-il]-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo (46%) a partir del compuesto del título de la preparación 10e y 1,3-difluorobenceno siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 1g.

35 EMBR (m/z): 345-347 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,34 (s a, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 7,38-7,51 (m, 5H), 8,03 (d, J=6 Hz, 1H).

g) 2,2-Dimetil-*N*-[2-(2,6-difluorofenil)-4-(2-clorobenzoil)piridin-3-il]-propanamida

Obtenida en forma de un sólido naranja (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 10f siguiendo el

procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

EMBR (m/z): 429, 431 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,97 (s, 9H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,47-7,49 (m, 2H), 7,59 (d, J=6 Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,71 (d, J=6 Hz, 1H).

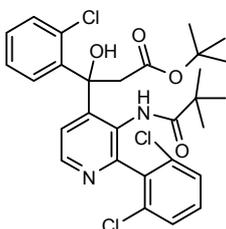
- 5 h) 3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-difluorofenil]-4-il}propanoato de *tert*-butilo

Obtenido en forma de un sólido beis (93%) a partir del compuesto del título de la preparación 10g siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

EMBR (m/z): 545, 547 (M+1)⁺.

- 10 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 0,68 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 3,26-3,39 (m, 2H), 6,27 (s a, 1H), 6,86 (t, J=9 Hz, 1H), 6,95 (t, J=9 Hz, 1H), 7,20-7,33 (m, 4H), 7,52-7,55 (m, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,57 (d, J=6 Hz, 1H).

Preparación 11



3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il}propanoato de *tert*-butilo

a) [3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)piridin-4-il]-(2-clorofenil)metanona

- 15 Obtenida en forma de un sólido amarillo (46%) a partir del compuesto del título de la preparación 10e y ácido 2,6-diclorofenilborónico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 7a.

EMBR (m/z): 377, 379, 381, 383 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,18 (s a, 2H), 7,09 (d, J=4 Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 3H), 7,47-7,53 (m, 4H), 8,03 (d, J=4 Hz, 1H).

- 20 b) 2,2-Dimetil-*N*-[2-(2,6-diclorofenil)-4-(2-clorobenzoyl)piridin-3-il]-propanamida

Obtenida en forma de un sólido amarillo brillante (97%) a partir del compuesto del título de la preparación 11a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3b.

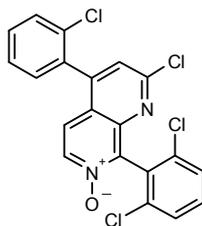
EMBR (m/z): 461, 463, 465, 467 (M+1)⁺.

c) 3-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-3-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[2,6-diclorofenil]-4-il}propanoato de *tert*-butilo

- 25 Obtenido en forma de un sólido blanco (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 11b siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 3c.

EMBR (m/z): 577, 579, 581, 583 (M+1)⁺.

Preparación 12



- 30 7-Óxido de 2-cloro-4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridina

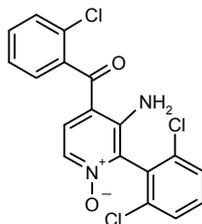
Obtenida en forma de un sólido amarillo (67%) a partir del compuesto del título del ejemplo 18 siguiendo el

procedimiento descrito en la preparación 5.

EMBR (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,36-7,41 (m, 3H), 7,44-7,57 (m, 5H), 7,58-7,64 (m, 1H), 8,28 (d, J=6 Hz, 1H).

Preparación 13



5

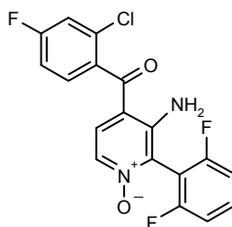
[3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2-clorofenil)metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo (61%) a partir del compuesto del título de la preparación 11a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2a.

EMBR (m/z): 393, 395, 397, 399 (M+1)⁺.

10 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,42 (s a, 2H), 7,13 (d, J=6 Hz, 1H), 7,40-7,57 (m, 7H), 7,61 (d, J=6 Hz, 1H).

Preparación 14



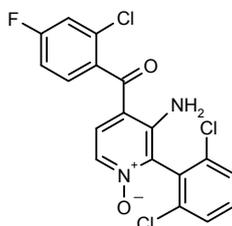
[3-Amino-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)metanona

15 Obtenida en forma de un sólido amarillo (98%) a partir del compuesto del título de la preparación 4f siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2a.

EMBR (m/z): 379 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,56 (s a, 2H), 7,10-7,20 (m, 4H), 7,27 (dd, J=2 y 8 Hz, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,49-7,61 (m, 1H), 7,65 (d, J=8 Hz, 1H).

Preparación 15



20

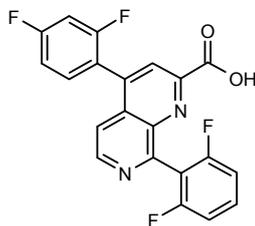
[3-Amino-2-(2,6-diclorofenil)-1-oxidopiridin-4-il]-(2-cloro-4-fluorofenil)-metanona

Obtenida en forma de un sólido amarillo (76%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2a.

25 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,40 (s a, 2H), 7,12 (d, J=8 Hz, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 7,26 (dd, J=2 y 8 Hz, 1H), 7,39-7,57 (m, 4H), 7,63 (d, J=8 Hz, 1H).

Ejemplos

Ejemplo 1

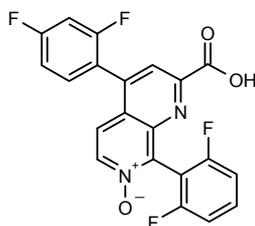


Ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico

- 5 Se añadió ácido sulfúrico al 98% (0,053 ml, 1 mmol) a una suspensión del compuesto del título como se describe en la preparación 1g (87 mg, 0,25 mmol), sulfato de magnesio anhidro (180 mg) y ácido pirúvico (66 mg, 0,75 mmol) en 2,5 ml de tolueno, y se agitó vigorosamente la mezcla en un baño de aceite precalentado a 115°C. Después de 60 minutos, se enfrió la reacción y se decantó el disolvente. Se disolvió el residuo en acetonitrilo y se filtró a través de vidrio sinterizado para eliminar la mayoría de las sales inorgánicas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el material aceitoso mediante cromatografía en columna (gel de sílice C-18 de Waters[®], fase inversa de agua/acetonitrilo como eluyente [tamponado con 0,1% v/v de formiato de amoníaco, pH=3] de 0% a 70%). Se evaporó el acetonitrilo de las fracciones apropiadas, se filtró el sólido y se secó a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (60 mg, 60% de rendimiento).

EMBR (m/z): 399 (M+1)⁺.

Ejemplo 2



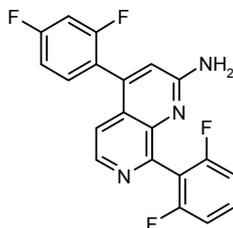
15

7-Óxido del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico

Obtenido en forma de un sólido blanquecino (55%) a partir del compuesto del título de la preparación 2 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

EMBR (m/z): 415 (M+1)⁺.

20 Ejemplo 3



4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

- 25 Se añadieron difenilfosforilazida (DPPA) (0,07 ml, 0,32 mmol) y trietilamina (0,045 ml, 0,32 mmol) a una suspensión del compuesto del título del ejemplo 1 (100 mg, 0,25 mmol) en *tert*-butanol (2,4 ml). Se calentó la mezcla a 100°C durante 75 minutos. Se evaporó el disolvente, se redisolvió la mezcla en HCl (4M en dioxano, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Posteriormente, se añadió bicarbonato de sodio acuoso al 4% (40 ml) a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando 106 mg de un aceite amarillento. Se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna (sílice C-18 de Waters[®], fase inversa de agua/(acetonitrilo/metanol 50:50) como eluyente [tamponado con 0,1% v/v de formiato de amonio] de 0% a 100%).

30

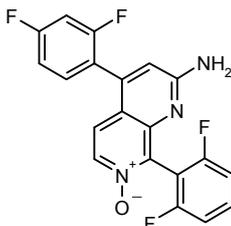
Se evaporó el disolvente orgánico de las fracciones apropiadas y se alcalinizó la fase acuosa a pH 10 con hidróxido de amonio. Se extrajo éste con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (55 mg, 60%).

EMBR (m/z): 370 (M+1)⁺.

5 Tiempo de retención: 14 min.

¹H-RMN δ (DMSO-d₆): 6,97 (s a, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,35-7,41 (m, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,67-7,74 (m, 1H), 8,34 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 4



10 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

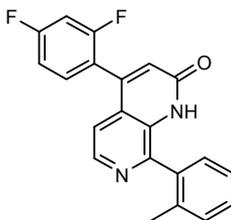
Obtenida en forma de un sólido marrón claro (44%) a partir del compuesto del título del ejemplo 2 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 3.

EMBR (m/z): 386 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 12 min.

15 ¹H-RMN δ (DMSO-d₆): 6,80 (s, 1H), 7,11 (s a, 2H), 7,27-7,41 (m, 4H), 7,56-7,74 (m, 3H), 8,10 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 5



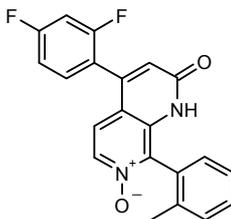
4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

20 Se agitó vigorosamente una suspensión del compuesto del título de la preparación 3 (3,71 g, 6,35 mmol) en ácido clorhídrico acuoso 6 N (55 ml) a 110°C durante 16 horas. Después de este periodo de tiempo, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en carbonato de sodio acuoso al 10% enfriado con hielo (200 ml). Se filtró el precipitado sólido, se lavó con agua fría y se secó, proporcionando el compuesto del título (1,94 g, 88%) en forma de un sólido blanquecino.

25 EMBR (m/z): 349 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,17 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,03-7,18 (m, 3H), 7,29-7,46 (m, 5H), 8,47 (s a, 1H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 6



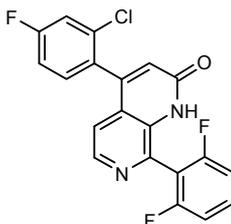
7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

5 Se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%) (1,37 g, 6,12 mmol) en porciones a una solución del compuesto del título del ejemplo 5 (1,40 g, 4,02 mmol) en diclorometano (22 ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (100 ml) y se lavó la solución con bicarbonato de sodio acuoso al 4% (4 x 30 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (1,40 g, 96%) en forma de un sólido amarillo.

EMBR (m/z): 365 (M+1)⁺.

10 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,20 (s, 3H), 6,61 (s, 1H), 7,03-7,18 (m, 3H), 7,36-7,56 (m, 5H), 8,11 (d, J=6 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H).

Ejemplo 7



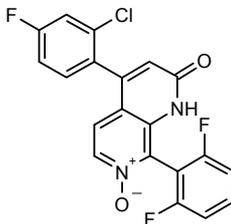
4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

15 Obtenida en forma de un sólido blanquecino (38%) a partir del compuesto del título descrito en la preparación 4 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 5.

EMBR (m/z): 387, 389 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,76 (s, 1H), 7,07-7,27 (m, 4H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,51-7,61 (m, 1H), 8,49 (d, J=6 Hz, 1H), 8,69 (s a, 1H).

Ejemplo 8



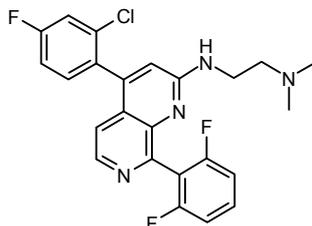
7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Obtenido en forma de un sólido amarillo claro (88%) a partir del compuesto del título del ejemplo 7 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 6.

EMBR (m/z): 403, 405 (M+1)⁺.

25 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,56 (s, 1H), 7,04 (d, J=6Hz, 1H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,59-7,70 (m, 1H), 8,08 (d, J=6 Hz, 1H), 8,38 (s a, 1H).

Ejemplo 9

*N*-[4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-dimiletano-1,2-diamina

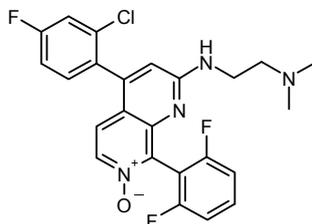
- Se cargaron en un tubo Schlenk el compuesto del título de la preparación 5 (140 mg, 0,346 mmol), etoxietanol (3 ml), diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,72 mmol) y *N,N*-dimiletano-1,2-diamina (0,19 ml, 1,72 mmol). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón y se agitó la reacción a 80°C en atmósfera de argón durante 10 horas. Posteriormente, se añadió agua a la mezcla de reacción fría y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice C-18 de Waters®, fase inversa de agua/(acetronitrilo/metanol 50:50) como eluyente [tamponado con 0,1% v/v de formiato de amonio] de 0% a 100%).
- Se evaporó el disolvente orgánico de las fracciones apropiadas y se alcalinizó la fase acuosa a pH 10 con hidróxido de amonio. Se extrajo éste con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (105 mg, 66%).

EMBR (m/z): 457, 459 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 11 min.

- ¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,20 (s, 6H), 2,46 (t, J=6 Hz, 2H), 3,37 (t, J=6 Hz, 2H), 5,52 (s a, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,28-7,40 (m, 3H), 8,37 (d, J=6Hz, 1H).

Ejemplo 10

*N*-[4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-dimiletano-1,2-diamina

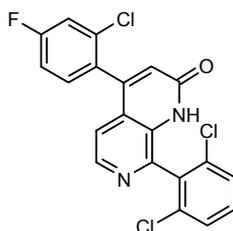
- Obtenida en forma de un sólido marrón claro (12%) a partir del compuesto del título de la preparación 6 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 9.

EMBR (m/z): 473, 475 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 9 min.

- ¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,20 (s, 6H), 2,44 (t, J=6 Hz, 2H), 3,31 (t, J=6 Hz, 2H), 5,69 (s a, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,01-7,17 (m, 4H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 8,03 (d, J=6Hz, 1H).

Ejemplo 11

4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona

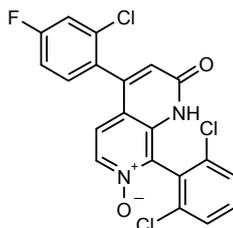
Obtenida en forma de un sólido blanquecino (55%) a partir del compuesto del título de la preparación 7 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 5.

EMBR (m/z): 419, 421, 423, 425 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

- 5 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,78 (s, 1H), 7,10 (d, J=6 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,45-7,57 (m, 3H), 8,34 (s a, 1H), 8,50 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 12



7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

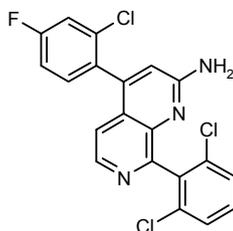
- 10 Obtenido en forma de un sólido amarillo claro (49%) a partir del compuesto del título del ejemplo 11 siguiendo el protocolo experimental descrito en el ejemplo 6.

EMBR (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

- 15 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,55 (s, 1H), 7,06 (d, J=6 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 7,51-7,60 (m, 3H), 8,09 (d, J=6 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H).

Ejemplo 13



4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

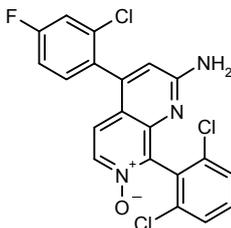
- 20 Se cargó en un tubo Schlenk el compuesto descrito en la preparación 8 (168 mg, 0,383 mmol), 1,1-difenilmetanimina (0,09 ml, 0,537 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP racémico) (25 mg, 0,039 mmol), carbonato de cesio (251 mg, 0,77 mmol) y tolueno (2,5 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadió acetato de paladio (II) (5 mg, 0,023 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 100°C en atmósfera de argón durante 16 horas. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción fría a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo (20 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el residuo en tetrahidrofurano (4 ml). Después, se añadió HCl acuoso 2 N (1 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se ajustó el pH a 10 con NaOH acuoso 2 N y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Se evaporó el disolvente y se purificó directamente el material bruto mediante cromatografía en columna (diclorometano/etanol/hidróxido de amonio 200:8:1). Se evaporaron las fracciones apropiadas a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (71 mg, 44%).

EMBR (m/z): 418, 420, 422, 424 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

- ¹H-RMN δ (CDCl₃): 4,89 (s a, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,44-7,47 (m, 2H), 8,43 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 14



7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

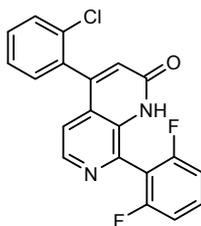
Obtenida en forma de un sólido amarillento (45%) a partir del compuesto del título de la preparación 9 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 13.

5 EMBR (m/z): 434, 436, 438, 440 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 5,01 (s a, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,46-7,49 (m, 2H), 8,06 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 15



10

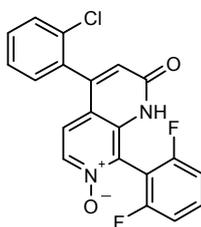
4-(2-Clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Obtenida en forma de un sólido beis (69%) a partir del compuesto del título de la preparación 10 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 5.

EMBR (m/z): 369, 371 (M+1)⁺.

15 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,78 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 7,36 (dd, J=6 y 3 Hz, 1H), 7,43-7,62 (m, 4H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H).

Ejemplo 16



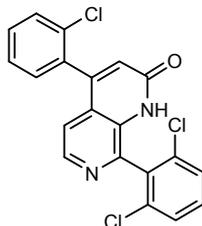
7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

20 Obtenida en forma de un sólido amarillo claro (89%) a partir del compuesto del título del ejemplo 15 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 6.

EMBR (m/z): 385, 387 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,57 (s, 1H), 7,06 (d, J=6 Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,36-7,67 (m, 5H), 8,09 (d, J=6 Hz, 1H), 8,41 (s a, 1H).

Ejemplo 17



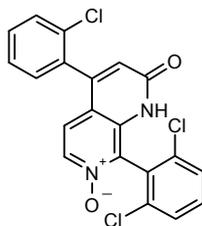
4-(2-Clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Obtenida en forma de un sólido beis (97%) a partir del compuesto del título de la preparación 11 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 5.

5 EMBR (m/z): 401, 403, 405, 407 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,78 (s, 1H), 7,11 (d, J=6 Hz, 1H), 7,38-7,62 (m, 7H), 8,39 (s a, 1H), 8,49 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 18



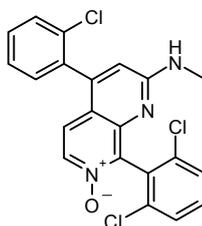
10 7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1H)-ona

Obtenido en forma de un sólido amarillo claro (91%) a partir del compuesto del título del ejemplo 17 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 6.

EMBR (m/z): 417, 419, 421, 423 (M+1)⁺.

15 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 6,58 (s, 1H), 7,07 (d, J=6 Hz, 1H), 7,38-7,61 (m, 7H), 8,08 (d, J=6 Hz, 1H), 8,28 (s a, 1H).

Ejemplo 19



7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-N-metil-1,7-naftiridin-2-amina

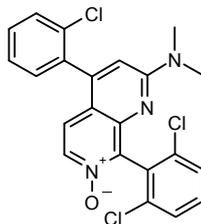
20 Se cargaron en un tubo sellado el compuesto del título de la preparación 12 (80 mg, 0,18 mmol), etoxietanol (1 ml) y N-metilamina (2 M en THF, 0,46 ml, 0,92 mmol). Se agitó la mezcla a 75°C en atmósfera de argón durante 5 horas. Se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción y se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (7:3 de acetato de etilo) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (58 mg, 72%) en forma de un sólido amarillo.

EMBR (m/z): 430, 432, 434, 436 (M+1)⁺.

25 Tiempo de retención: 15 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,81 (d, J=3 Hz, 3H), 5,00 (s a, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,13 (d, J=6 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 6H), 7,56-7,59 (m, 1H), 8,03 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 20

7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N,N*-dimetil-1,7-naftiridin-2-amina

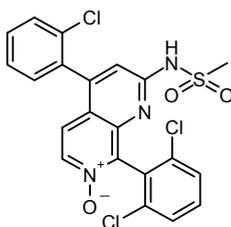
Obtenido en forma de un sólido amarillo (74%) a partir del compuesto del título de la preparación 12 y *N,N*-dimetilamina siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 19.

EMBR (m/z): 444, 446, 448, 450 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 17 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 3,02 (s, 6H), 6,77 (s, 1H), 7,13 (d, J=6 Hz, 1H), 7,33-7,49 (m, 6H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,00 (d, J=6 Hz, 1H).

10 Ejemplo 21

*N*-[4-(2-Clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]metano-sulfonamida

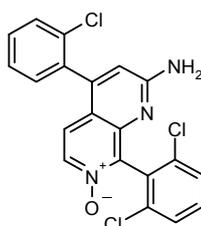
Se añadieron metanosulfonamida (87 mg, 0,92 mmol) e hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 37 mg, 0,92 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 12 (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) en atmósfera de argón. Se agitó la reacción a 50°C durante 48 horas. Después, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo la mezcla con diclorometano (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (1:1 a 2:8) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (22 mg, 19%) en forma de un aceite marrón.

20 EMBR (m/z): 494, 496, 498, 500 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

¹H-RMN δ (CD₃OD): 2,96 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,50-7,62 (m, 8H), 7,65-7,70 (m, 1H), 8,27 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 22



25 7-Óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina

Se cargaron en un tubo Schlenk el compuesto de la preparación 12 (310 mg, 0,71 mmol), 1,1-difenilmetanimina (0,167 ml, 1 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP racémico) (44 mg, 0,07 mmol), carbonato de cesio (347 mg, 1,07 mmol) y tolueno (3,5 ml). Se sometió la mezcla a tres ciclos de vacío-argón, después se añadió acetato de paladio (II) (8 mg, 0,04 mmol) y se purgó la mezcla del mismo modo. Se agitó la reacción a 100°C en

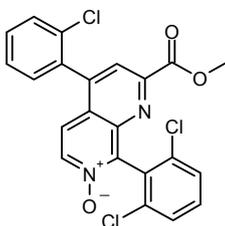
- atmósfera de argón durante 16 horas. Posteriormente, se filtró la mezcla de reacción fría a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo (20 ml). Se eliminó el disolvente a presión reducida y se redisolvió el residuo en tetrahidrofurano (2,5 ml). Después, se añadió HCl acuoso 2 N (1 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se ajustó el pH a 10 con NaOH acuoso 2 N y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x20 ml). Se evaporó el disolvente y se purificó directamente el material bruto mediante cromatografía en columna (sílice C-18 de Waters®, fase inversa de agua/(acetonitrilo/metanol 50:50) como eluyente [tamponado con 0,1% v/v de formiato de amonio] de 0% a 100%). Se evaporó el disolvente orgánico de las fracciones apropiadas y se alcalinizó la fase acuosa a pH 10 con hidróxido de amonio. Se extrajo éste con diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (125 mg, 42%).

EMBR (m/z): 416, 418, 420, 422 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

¹H-RMNδ (CDCl₃): 4,96 (s a, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,17 (d, J=6 Hz, 1H), 7,36-7,50 (m, 6H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,06 (d, J=6 Hz, 1H).

15 Ejemplo 23



7-Óxido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo

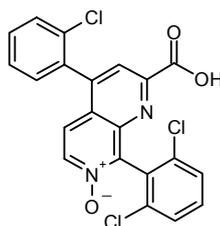
Obtenido en forma de un sólido blanquecino (26%) a partir del compuesto del título de la preparación 13 y piruvato de metilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

- 20 EMBR (m/z): 459, 461, 463, 465 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

¹H-RMN δ (DMSO-d₆): 3,91 (s, 3H), 7,63-7,85 (m, 8H), 8,09 (s, 1H), 8,56 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 24



- 25 7-Óxido del ácido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico

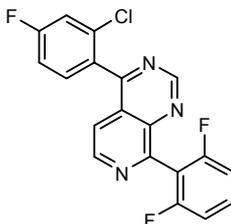
Obtenido en forma de un sólido blanquecino (7%) a partir del compuesto del título de la preparación 13 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 1.

EMBR (m/z): 445, 447, 449, 451 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 14 min.

- 30 ¹H-RMN δ (DMSO-d₆): 7,56-7,78 (m, 8H), 8,00 (s, 1H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 25

4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidinaa) *N*-[4-(2-Cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)piridin-3-il]-*N,N*-dimetilimidoforamida

5 En un tubo sellado, se disolvieron el compuesto del título de la preparación 4f (200 mg, 0,55 mmol) y *N*-(dimetoximetil)-*N,N*-dimetilamina (DMF-DMA) (0,109 ml, 0,82 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Se agitó la mezcla a 85°C en atmósfera de argón durante 18 horas. Después de este periodo de tiempo, se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción fría y se utilizó directamente el compuesto en la siguiente etapa sin purificación adicional (210 mg, 86%).

EMBR (m/z): 418, 420 (M+1)⁺.

10 ¹H-RMNδ (CDCl₃): 2,28 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 6,87-7,01 (m, 4H), 7,13 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H), 7,41 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 7,52 (d, J=6 Hz, 1H), 8,50 (d, J=6 Hz, 1H).

b) 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina

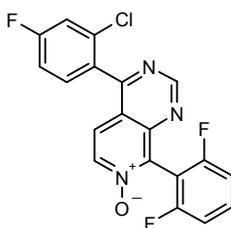
15 Se disolvió el compuesto del título del ejemplo 25a (210 mg, 0,5 mmol) en etanol anhidro (4 ml) y se añadió en porciones acetato de amonio (83 mg, 1,075 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (10:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (84 mg, 45%) en forma de un sólido blanquecino.

EMBR (m/z): 372, 374 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

20 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,09-7,15 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,39 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,47-7,58 (m, 3H), 8,67 (d, J=6 Hz, 1H), 9,53 (s, 1H).

Ejemplo 26

7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina

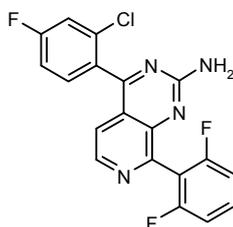
25 Se añadió en porciones ácido *meta*-cloroperbenzoico (77%) (30 mg, 0,13 mmol) a una solución del compuesto del título del ejemplo 25 (50 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió más diclorometano (50 ml) y se lavó la solución con NaOH 1 N (2 x 30 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, proporcionando un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando hexano/acetato de etilo (5:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (24 mg, 46%) en forma de un sólido blanquecino.

30 EMBR (m/z): 388, 390 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,11-7,17 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,38 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,51-7,63 (m, 3H), 8,32 (d, J=9 Hz, 1H), 9,40 (s, 1H).

Ejemplo 27

4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

a) (1*Z*)-[*tert*-Butoxicarbonil]amino]-[4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-3-il]amino]metilencarbamato de *tert*-butilo

- 5 Se añadieron secuencialmente a una solución del compuesto del título de la preparación 4f (200 mg, 0,55 mmol) en diclorometano (4 ml), (1*Z*)-[*tert*-butoxicarbonil]amino](metilitio)metilencarbamato de *tert*-butilo (639 mg, 2,2 mmol), cloruro de mercurio (II) (597 mg, 2,2 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 1,65 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo (20 ml). Se añadió agua (30 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un material oleoso que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (10:1 a 8:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (246 mg, 74%) en forma de un sólido blanquecino.

EMBR (m/z): 605, 607 (M+1)⁺.

- 15 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 1,35 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 6,99-7,08 (m, 3H), 7,18 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,83 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 8,73 (d, J=6 Hz, 1H), 10,20 (s a, 1H), 11,19 (s a, 1H).

b) 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

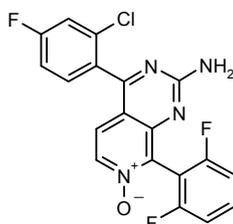
- 20 Se disolvió el compuesto del título del ejemplo 27a (246 mg, 0,41 mmol) en HCl (4M en dioxano, 6 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, se eliminó el disolvente y se suspendió el residuo en agua (50 ml). Se ajustó el valor de pH a 8-9 con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo (3x30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando hexano/acetato de etilo (5:1) como eluyente, proporcionando el compuesto del título (102 mg, 65%) en forma de un sólido marrón claro.

- 25 EMBR (m/z): 387, 389 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 5,35 (s a, 2H), 7,03-7,11 (m, 3H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,36 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 8,49 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 28



30

7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

a) (1*Z*)-[*tert*-Butoxicarbonil]amino]-[4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-3-il]amino]metilencarbamato de *tert*-butilo

- 35 Obtenido en forma de un sólido blanquecino (26%) a partir del compuesto del título de la preparación 14 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 621, 623 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 1,40 (s, 18H), 7,01-7,09 (m, 3H), 7,16 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,71-7,76 (m 1H), 8,28 (d, J=9 Hz, 1H), 10,16 (s a, 1H), 11,08 (s a, 1H).

b) 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

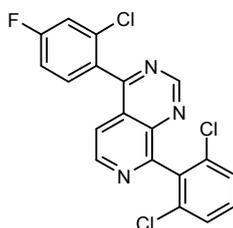
- 5 Obtenida en forma de un sólido marrón claro (71%) a partir del compuesto del título del ejemplo 28a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

EMBR (m/z): 403, 405 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

- 10 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,06-7,12 (m, 2H), 7,18-7,26 (m, 1H), 7,26 (d, J=9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 2H), 8,01 (d, J=9 Hz, 1).

Ejemplo 29



4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina

a) *N*-[4-(2-Cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-diclorofenil)piridin-3-il]-*N,N*-dimetilimidoforamida

- 15 Obtenida en forma de un aceite (95%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 25a.

EMBR (m/z): 450, 452, 454, 456 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 2,23 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,12 (dd, J=3 y 9 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,42 (dd, J=6 y 9 Hz, 1H), 7,53 (d, J=6 Hz, 1H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H).

- 20 b) 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina

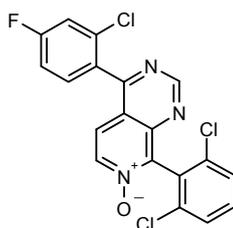
Obtenida en forma de un sólido blanquecino (41%) a partir del compuesto del título del ejemplo 29a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 25b.

EMBR (m/z): 404, 406, 408, 410 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 17 min.

- 25 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,23-7,28 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 4H), 8,87 (d, J=6 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H).

Ejemplo 30



7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina

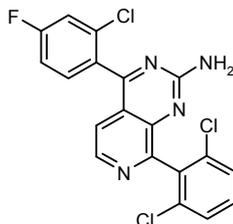
- 30 Obtenido en forma de un sólido blanquecino (46%) a partir del compuesto del título del ejemplo 29 siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 26.

EMBR (m/z): 420, 422, 424, 426 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 7,24-7,30 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,48-7,62 (m, 5H), 8,32 (d, J=6 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H).

5 Ejemplo 31



4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

a) (1Z)-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-[(4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-diclorofenil)-3-il)amino]metilencarbamato de *tert*-butilo

- 10 Obtenido en forma de un sólido blanquecino (92%) a partir del compuesto del título de la preparación 7a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 637, 639, 641, 643 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 1,36 (s, 18H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,82-7,87 (m, 1H), 8,72 (d, J=6 Hz, 1H), 9,97 (s a, 1H), 11,12 (s a, 1H).

- 15 b) 4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

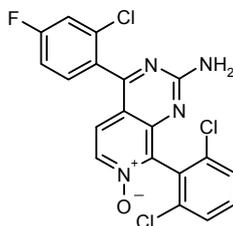
Obtenida en forma de un sólido marrón claro (87%) a partir del compuesto del título del ejemplo 31a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

EMBR (m/z): 419, 421, 423, 425 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 16 min.

- 20 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 5,36 (s a, 2H), 7,19-7,29 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 3H), 8,48 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 32



7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

- 25 a) (1Z)-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-2-(2,6-diclorofenil)-1-oxidopiridin-3-il)amino]metilencarbamato de *tert*-butilo

Obtenido en forma de un aceite amarillo (75%) a partir del compuesto del título de la preparación 15 siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 653, 655, 657, 659 (M+1)⁺.

- 30 b) 7-Óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

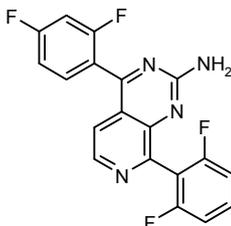
Obtenido en forma de un sólido marrón claro (87%) a partir del compuesto del título del ejemplo 32a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

EMBR (m/z): 435, 437, 439, 441 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 13 min.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 5,39 (s a, 2H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,35 (dd, J=3 y 6 Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 8,00 (d, J=6 Hz, 1H).

5 Ejemplo 33



4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

a) (1*Z*)-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2,4-difluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-3-il)amino]metilencarbamato de *tert*-butilo

- 10 Obtenido en forma de un sólido amarronado (99%) a partir del compuesto del título de la preparación 1g siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 589 (M+1)⁺.

¹H-RMN δ (CDCl₃): 1,29 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 6,96-7,12 (m, 4H), 7,36-7,47 (m, 2H), 7,88-7,96 (m, 1H), 8,70 (d, J=6 Hz, 1H), 10,27 (s a, 1H), 11,22 (s a, 1H).

- 15 b) 4-(2,4-Difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

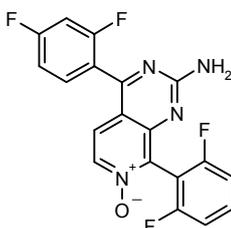
Obtenida en forma de un sólido amarillo claro (67%) a partir del compuesto del título del ejemplo 33a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

EMBR (m/z): 371 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 15 min.

- 20 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 5,35 (s a, 2H), 7,04-7,16 (m, 4H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 8,52 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo 34



7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

- 25 a) (1*Z*)-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-[(4-(2,4-difluorobenzoil)-2-(2,6-difluorofenil)-1-oxidopiridin-3-il)amino]metilencarbamato de *tert*-butilo

Obtenido en forma de un aceite amarillo (22%) a partir del compuesto del título de la preparación 2a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27a.

EMBR (m/z): 605 (M+1)⁺.

- 30 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 1,35 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,97-7,09 (m, 3H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,81-7,89 (m, 1H), 8,30 (d, J=6 Hz, 1H), 10,24 (s a, 1H), 11,11 (s a, 1H).

- b) 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina

Obtenida en forma de un sólido marrón claro (56%) a partir del compuesto del título del ejemplo 34a siguiendo el procedimiento experimental descrito en el ejemplo 27b.

EMBR (m/z): 387 (M+1)⁺.

Tiempo de retención: 12 min.

- 5 ¹H-RMN δ (CDCl₃): 5,36 (s a, 2H), 7,02-7,15 (m, 4H), 7,42 (dd, J=3 y 6 Hz, 1H), 7,47-7,64 (m, 2H), 8,04 (d, J=6 Hz, 1H).

Ejemplo de composición 1

Se prepararon 50.000 cápsulas que contenían cada cápsula 100 mg de 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina (ingrediente activo) según la siguiente formulación:

10

Ingrediente activo	5 kg
Lactosa monohidratada	10 kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 kg
Almidón de maíz	1 kg
Estearato de magnesio	0,2 kg

Procedimiento

Se tamizaron los ingredientes anteriores a través de un tamiz de malla 60, se cargaron en un mezclador adecuado y se llenaron 50.000 cápsulas de gelatina.

15 Ejemplo de composición 2

Se prepararon 50.000 comprimidos que contenían cada uno 50 mg de 7-Óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina (ingrediente activo) a partir de la siguiente formulación:

Ingrediente activo	2,5 kg
Celulosa microcristalina	1,95 kg
Lactosa secada por pulverización	9,95 kg
Carboximetilalmidón	0,4 kg
Estearilfumarato sódico	0,1 kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 kg

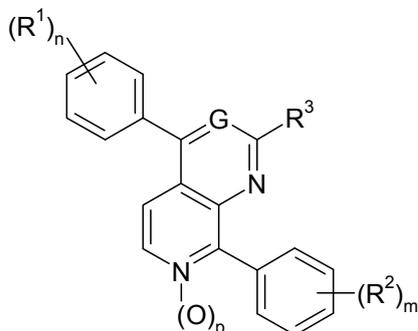
20 Procedimiento

Se hicieron pasar todos los polvos a través de un tamiz con una apertura de 0,6 mm, luego se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se compactaron en forma de comprimidos de 300 mg utilizando un disco de 9 mm y punzones biselados planos. El tiempo de disgregación de los comprimidos fue de aproximadamente 3 minutos.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal:



5

(I)

en la que:

G representa un átomo de nitrógeno o un grupo -CH-;

R¹ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno, o un grupo alcoxi C₁₋₄;

10

R² representa un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, morfolin-alcoxi C₁₋₄, alcanosulfonamida C₁₋₄ y (alcoxi C₁₋₄ - alquilo C₁₋₄)carbamoilo;

R³ se selecciona de los grupos constituidos por un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, grupos -NR⁴R⁵, -NH-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -S-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -O-(CH₂)_q-NR⁴R⁵, -NHS(O)₂R⁴, -NHCOR⁴, -NHC(O)OR⁴, COOR⁴ y CONHR⁴;

15

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₄;

n es un número entero de 0 a 4;

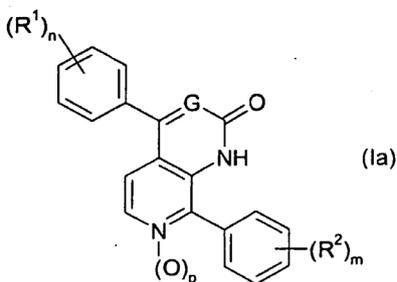
m es un número entero de 0 a 4;

p tiene el valor de 0 ó 1;

20

q es un número entero de 1-4;

donde el tautómero es de fórmula (Ia):



en donde R¹, G, R², m, n y p se definen como antes;

con la condición de que, cuando G es un grupo =CH-, R³ en la fórmula (I) no puede ser un átomo de hidrógeno.

25

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde p, en la fórmula (I), tiene el valor de 1.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, en la fórmula (I), n es 1 ó 2 y cada R¹ representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde al menos un grupo R¹, en la fórmula (I), está en una posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el cual se une el grupo fenilo al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina.
- 5 5. Un compuesto según la reivindicación 4, en donde R¹, en la fórmula (I), es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o flúor.
1. 6. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en donde, en la fórmula (I), *m* es 1 ó 2 y cada R² representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁₋₄.
7. Un compuesto según la reivindicación 6, en donde, al menos un grupo R², en la fórmula (I), está en una posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el cual el grupo fenilo se une al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina.
- 10 8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde, en la fórmula (I), *m* es 2 y los dos grupos R² están en una posición orto con respecto al átomo de carbono mediante el cual el grupo fenilo se une al núcleo de naftiridina o pirido[3,4-*d*]pirimidina.
- 15 2. 9. Un compuesto según la reivindicación 8, en donde ambos grupos R² en la fórmula (I), son átomos de halógeno; y en donde ambos grupos R², en la fórmula (I), son preferiblemente idénticos y se seleccionan preferiblemente de átomos de cloro o flúor.
- 10 10. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en donde R³, en la fórmula (I), se selecciona del grupo constituido por átomos de hidrógeno y grupos hidroxilo, -NR₄R₅, -NH-(CH₂)_q-NR₄R₅ y NHS(O)₂R₄, en los que R₄ y R₅ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y *q* tiene un valor de 2 a 4; en donde R³, en la fórmula (I), se selecciona del grupo constituido por -NR₄R₅, -NH-(CH₂)_q-NR₄R₅, en los que R₄ y R₅ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y *q* tiene un valor de 2; y en donde R³, en la fórmula (I), representa un grupo -NH₂.
11. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:
- 25 Ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico
- 7-óxido de ácido 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico
- 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,
- 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,
- 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,
- 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2-metilfenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,
- 30 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,
- N*-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina,
- N*-[4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]-*N,N*-dimetiletano-1,2-diamina,
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,
- 35 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,
- 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,
- 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,
- 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,
- 40 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona,
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N*-metil-1,7-naftiridin-2-amina,
- 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-*N,N*-dimetil-1,7-naftiridin-2-amina,

- N*-[4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-7-oxido-1,7-naftiridin-2-il]metanosulfonamida,
 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-amina,
 7-óxido de 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxilato de metilo,
 7-óxido del ácido 4-(2-clorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)-1,7-naftiridin-2-carboxílico,
- 5 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,
 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,
 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,
 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,
- 10 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,
 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidina,
 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,
 7-óxido de 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-(2,6-diclorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,
 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina,
 7-óxido de 4-(2,4-difluorofenil)-8-(2,6-difluorofenil)pirido[3,4-*d*]pirimidin-2-amina.
- 15 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad seleccionada de artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperusión, isquemia focal cerebral, síndrome coronario agudo, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.
- 20 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un producto de combinación que comprende:
 un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; y
 otro compuesto seleccionado de (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) β 2 agonistas, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrieno D4, (6) inhibidores de quinasa egfr, (7) antagonistas del receptor de adenosina A2B, (8) agonistas de receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de quinasa syk, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4 y (13) un DMARD (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad)
- para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un cuerpo humano o animal.
- 30 15. Un compuesto de la fórmula (I), tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que R^3 no puede ser un grupo hidroxilo cuando G es un grupo -CH-.