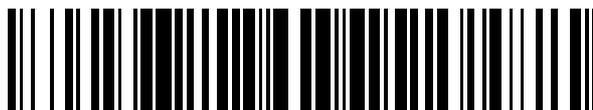


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 600**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 471/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08831197 .2**

96 Fecha de presentación: **08.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2200612**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54 Título: **Inhibidores de las quinasas Janus**

30 Prioridad:

11.09.2007 US 993224 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

12.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

12.12.2012

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**SIU, TONY;
YOUNG, JONATHAN;
ALTMAN, MICHAEL;
NORTHRUP, ALAN;
KATCHER, MATTHEW;
SATHYAJITH, ELLALAEWAGE;
KOZINA, EKATERINA;
PETERSON, SCOTT y
CHILDERS, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 600 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

Inhibidores de las quinasas Janus

Antecedentes de la invención

5 La quinasa Janus (JAK) es una familia de tirosina quinasas intracelulares que no forman parte de receptores, que varían de 120-140 kDa y que transducen las señales mediadas con citocinas a través de la vía JAK-STAT. La familia JAK desempeña un cierto papel en la regulación dependiente de citocinas de la proliferación y la función de las células implicadas en la respuesta inmunitaria. En la actualidad se conocen cuatro miembros de la familia de JAK: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2.

10 JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan de forma ubicua, mientras que JAK3 se expresa en los linajes mieloide y linfoide. Los miembros de la familia son tirosina quinasas que no forman parte de receptores que se asocian con muchas citocinas hematopoyéticas, tirosinas quinasas de receptores y GPCR. Se descubrió que los ratones JAK1(-/-) tenían un desarrollo similar a los JAK1(+/+), aunque pesaban un 40 % menos que los silvestres y no podían mamar en el nacimiento. Estos cachorros no eran viables y murieron en las 24 horas siguientes al nacimiento (Meraz y col., Cell, 1998, 373-383). La deficiencia de JAK1 condujo a un menor número de timocitos, precursores de células B y linfocitos T y B maduros. Por otro lado, los ratones TYK2 (-/-) son viables, lo que demuestra sutiles defectos en su respuesta al IFN- α/β y la IL-10 y defectos profundos en la respuesta de IL-2 y LPS.

15 La proteína de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA1) actúa como supresor tumoral y contribuye a la proliferación celular, la regulación del ciclo, así como los daños y reparaciones en el ADN. Los ratones BRCA1 (-/-) se desarrollan normalmente pero mueren a los 7,5 días del embrión, lo que sugiere un papel principal del BRCA1 en el desarrollo. Los ratones en los que se produjo sobreexpresión de la proteína BRCA1 se observó inhibición del crecimiento celular y sensibilizó a las células a reactivos citotóxicos. En la línea de células de cáncer de próstata humano Du-145 (Gao FEBS Letters 2001, 488, 179-184), se encontró que la expresión potenciada de BRCA1 se correlacionaba con una activación constitutiva de STAT3, además de activación de JAK1 y JAK2. Además, los oligonucleótidos antisentido selectivos para STAT3 condujeron a una inhibición significativa de la proliferación y la apoptosis celular en las células Du-145. Este dato respalda la potencial utilidad de los inhibidores de JAK1 y JAK2 en el tratamiento del cáncer de próstata.

20 Campbell et al (Journal of Biological Chemistry 1997, 272, 2591-2594) han notificado que STAT3 se activa constitutivamente en las células transformadas con v-Src. Para analizar si la activación de STAT3 se produjo por la señalización a través de la ruta JAK-STAT, tres líneas celulares de fibroblastos (NIH3T3, Balb/c, y 3Y1) se transformaron con v-Src. El nivel de fosforilación de JAK1 en células NIH3T3 aumentó considerablemente en las células que sobreexpresaban con v-Src o c-Src mutante (Y527F) en comparación con los de los c-Src menos transformantes. Este resultado se correlacionó con un incremento de la actividad enzimática de JAK1. Se observaron resultados similares con JAK2, aunque en menor medida. Estos resultados son consistentes con la activación constitutiva de JAK1 y, posiblemente JAK2, que contribuyen a la hiperactivación de STAT3 en células transformadas con Src.

30 El asma es una enfermedad cuya prevalencia está aumentando y tiene como resultado "obstrucción de las vías aéreas, hiperrespuesta de las vías aéreas e inflamación y remodelado de las vías aéreas" (Pernis The Journal of Clinical Investigation 2002, 109, 1279-1283). Una causa común es la respuesta inmunitaria inadecuada a antígenos ambientales que normalmente implican células T colaboradoras CD4+ (TH2) desencadenada por las citocinas EL-4, EL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que señalizan a través de la ruta de JAK1/JAK3-STAT6. Se piensa que las células Th1 están implicadas en las "respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado" que secretan IL-2, IFN- γ , y TNF- β y señalizan a través de la ruta de JAK2/TYK2-STAT4. Los ratones STAT6 (-/-) estaban protegidos de las RHR cuando expuestos a antígenos ambientales no mostraban un incremento de los niveles de IgE o de la cantidad de células que contienen moco.

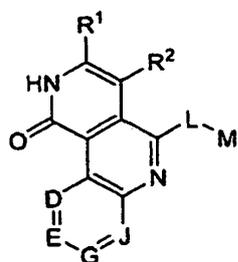
45 La JAK2 es una proteína tirosina quinasa citoplasmática que cataliza la transferencia del grupo gamma fosfato de la adenosina trifosfato a los grupos hidroxilo de residuos específicos de tirosina en las moléculas de transducción de señal. La JAK2 media en la señalización cadena debajo de los receptores de citoquinas tras la autofosforilación inducida por ligando tanto del receptor como de la enzima. Los principales efectores cadena debajo de JAK2 son una familia de factores de transcripción conocidos como transductores de señal y activadores de las proteínas de la transcripción (STAT). En los estudios se ha descubierto una asociación entre una mutación activadora de JAK2 (JAK2V617F) y trastornos mieloproliferativos. Los trastornos mieloproliferativos, un subgrupo de neoplasias malignas mieloides, son enfermedades de células madre clonales que se caracterizan por la expansión de células de linaje granulocitos, eritroide, megacariocitos o monocitos morfológicamente maduros. Los trastornos mieloproliferativos (TMP) incluyen policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (TE), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), síndrome hipereosinófilo (SHE), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) y enfermedad mastocítica sistémica (EMCS). Se ha sugerido que las anomalías en los mecanismos de transducción de señal, incluida la activación constitutiva de las proteína tirosina quinasas, inician TMP.

La JAK3 se asocia con la cadena gamma común de los receptores extracelulares para las interleuquinas siguientes: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Una deficiencia en JAK3 se asocia con un fenotipo (SCID) inmunitario comprometido tanto en roedores como en seres humanos. El fenotipo SCID de mamíferos JAK3 (-/-) y la expresión específica de células linfoides de JAK3 son dos características favorables de una diana para un supresor inmunitario. Los datos sugieren que los inhibidores de JAK3 podrían impedir la activación de células T y prevenir el rechazo de injertos tras la cirugía de trasplantes o proporcionan beneficios terapéuticos a los pacientes que sufren trastornos autoinmunitarios.

El documento WO 2007/008502 describe benzoisoquinolinonas y derivados aza que inhiben la actividad CMKI.

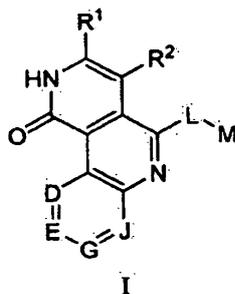
Sumario de la invención

- 10 La presente invención proporciona compuestos que inhiben las quinasas JAK de mamífero (tal como JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2). La invención también proporciona composiciones que comprenden dichos compuestos inhibidores y procedimientos de inhibición de la actividad de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 mediante la administración del compuesto a un paciente que necesite el tratamiento por trastornos mieloproliferativos o cáncer. Una realización de la invención se ilustra mediante un compuesto de la fórmula siguiente y las sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo:
- 15



Descripción detallada de la invención

- 20 La presente invención proporciona compuestos que inhiben las cuatro quinasas JAK de mamífero conocidas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2). La invención también proporciona composiciones que comprenden dichos compuestos inhibidores y procedimientos de inhibición de la actividad de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 mediante la administración del compuesto a un paciente que necesite el tratamiento por trastornos mieloproliferativos o cáncer. Una realización de la invención se ilustra mediante un compuesto de fórmula I:



- 25 en la que **D** es NO o CR³,
E es N, NO o CR³,
G es N, NO o CR³,
J es N, NO o CR³,
L es -NH-,
M es
- 30

- (a) hidrógeno,
 (b) halo,
 (c) hidroxilo,
 (d) alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, hidroxilo, SO₂NR⁴R⁵, Si(CH₃)₃ y Si(CH₃)₃O(haloalquilo C₁₋₆),
 (e) alqueno C₂₋₆,
 (f) haloalquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₈,
 (g) cicloalquilo C₃₋₈,
 (h) (alquilo C₁₋₆) cicloalquilo C₃₋₈,
 (i) arilo, que está sustituido opcionalmente con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma
- 35
- 40

5 independiente del grupo constituido por halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (que está sustituido opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por ciano, halo, hidroxilo y NR⁴R⁵), alqueno C₂₋₆ (que está sustituido opcionalmente con hidroxilo), alquino C₂₋₆ (que está sustituido opcionalmente con hidroxilo o Si(CH₃)₃), O(haloalquilo C₁₋₆), C₃₋₈ cicloalquilo (que está sustituido opcionalmente con hidroxilo), heteroarilo (que está sustituido opcionalmente en el carbono o heteroátomo con R⁸), SO_mNHR⁷, SO_mR⁷, (alquilo C₁₋₆) NHO_mR⁷, (C=O)R⁸, (C=O)OR⁸, (C=O)NHR⁸, (C=O)NH alquilo C₁₋₃-heterociclilo, (C=NH)NHR⁸, (C=NOR⁸)alquilo C₁₋₃, (C=NO-alquilo C₁₋₃-(C=O)heterociclilo)alquilo C₁₋₃ y (C=NO-alqueno C₂₋₆)alquilo C₁₋₃,

10 (j) heteroarilo, que está sustituido opcionalmente en el carbono o heteroátomo con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, oxo, arilo y R⁸;

(k) heterociclilo,

(l) (alquilo C₁₋₆)arilo, que está sustituido opcionalmente en el grupo alquilo o arilo con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por dos halo y SO_mNHR⁷,

(m) C(O)R⁸, o

15 (n) NR⁴R⁵;

R¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O(alquilo C₁₋₆), O(haloalquilo C₁₋₆), arilo, haloarilo, heterociclilo, o NR⁴R⁵;

R² es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O(alquilo C₁₋₆), O(haloalquilo C₁₋₆), arilo, haloarilo, heterociclilo, o NR⁴R⁵;

20 R³ es

(a) hidrógeno,

(b) halo,

(c) hidroxilo,

(d) alquilo C₁₋₆;

25 (e) alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres hidroxilo,

(f) alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, heteroarilo y NR⁴R⁵;

(g) haloalquilo C₁₋₆,

(h) O(alquilo C₁₋₆),

30 (i) O(haloalquilo C₁₋₆),

(j) arilo,

(k) heteroarilo sustituido opcionalmente en el carbono o heteroátomo con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por hidroxilo, R⁸, alquilo C₁₋₆ (heterociclilo), CH₂(C=O)OR⁸ y NR⁴R⁵;

35 (l) heterociclilo,

(m) B(OH)₂,

(n) NR⁴R⁵,

(o) NHR⁶ o

(p) NH(C=O)R⁶;

40 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR⁴R⁵, -NH(alquilo C₁₋₆)OR⁸, arilo, heteroarilo o heterociclilo (que está sustituido opcionalmente en el carbono o heteroátomo con R⁸), en el que dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, OR⁸, NR⁸SO₂NR⁴R⁵, heteroarilo o heterociclilo;

45 R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (cicloalquilo C₁₋₆), heterociclilo, (alquilo C₁₋₆)heterociclilo, alquilo C₁₋₆)heteroarilo, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo e hidroxilo, y dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo está sustituido opcionalmente con de uno a dos hidroxilo;

50 m es un número entero de cero a dos;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización de la invención, R¹ es hidrógeno.

En una realización de la invención, R² es hidrógeno.

55 En una realización de la invención, R³ es hidrógeno, halo, alqueno C₂₋₆ (opcionalmente sustituido con de uno a tres hidroxilo), alquino C₂₋₆ (opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por hidroxilo, heteroarilo y NR⁴R⁵), heteroarilo (opcionalmente sustituido en el carbono o heteroátomo con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por hidroxilo, R⁸, alquilo C₁₋₆(heterociclilo), CH₂(C=O)OR⁸ y NR⁴R⁵) o B(OH)₂.

En una realización de la invención, D es CR³.

En una realización de la invención, E es CR³. En una realización de la invención, E es N.

En una realización de la invención, G es CR³.

En una realización de la invención, J es CR³.

5 En una realización de la invención, M es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, hidroxilo y SO₂NR⁴R⁵; arilo, que está
 10 opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo e hidroxilo), O(haloalquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ (que está opcionalmente sustituido con hidroxilo), heteroarilo (que está opcionalmente sustituido en el carbono o heteroátomo con R⁸) y SO_mNHR⁷; o heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con halo. En una clase de la
 15 realización, M es arilo, que está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo e hidroxilo), O(haloalquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ (que está opcionalmente sustituido con hidroxilo), heteroarilo y SO_mNHR⁷. En una subclase de la realización, M es arilo, que está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (que está
 20 opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo e hidroxilo), heteroarilo y SO_mNHR⁷.

En una realización de la invención, m es dos.

20 Con las referencias a las realizaciones preferidas indicadas anteriormente se quiere incluir todas las combinaciones de grupos concretos y preferidos, a menos que se indique lo contrario.

Realizaciones específicas de la presente invención incluyen, entre otras:

25 5-(Ciclopropilamino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona;
 9-Fluoro-5-((1S)-2-metil-1-(trifluorometil) propil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-((2,4,6-trifluorofenil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-((5-terc-Butil-2-metilfenil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin- (2H)-ona;
 9-Fluoro-5-((1,2,2-trimetilpropil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin- (2H)-ona;
 5-((2,2-Dimetilpropil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-((2,6-Diclorobencil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 30 9-Fluoro-5-((1R)-2-metil-1-(trifluorometil) propil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-((2-Cloro-3,6-difluorofenil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-((1S)-1-(trifluorometil) propil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-((1R)-1-(trifluorometil) propil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-((trimetilsilil)metil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 35 9-Fluoro-5-((1-metilprop-2-en-1-il)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona;
 5-((2-Cloro-4,6-difluorofenil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-((1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-((1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 40 9-Fluoro-5-((1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-((1-Etil-3,5-dimetil-1 H-pirazol-4-il)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona;
 5-((5-Terc-butilisoxazol-4-il)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-((2,6-Difluorofenil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-((1S)-1-(trifluorometil) propil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 45 9-Fluoro-5-(metilamino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona;
 5-((2-(2,3-Difluorofenil)etil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-((2-(2,5-Difluorofeni)etil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-((2-(3,4-Difluorofeni)etil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-((2-(3,4,5-trifluorofenil)etil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 50 5-((2-(3-Cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-((1S)-1-(2,6-Diclorofenil)etil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-((1R)-1-(2,6-Diclorofenil)etil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-((1R)-1-(2,6-diclorofenil)etil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-((1S)-1-(2,6-diclorofenil)etil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 55 4-((9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobencoc)-2,6-naftiridin-5-il)amino)metil}bencenosulfonamida;
 3,5-Dicloro-4-((9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobencoc)-2,6-naftiridin-5-il)amino)bencenosulfonamida;
 5-((2,6-Dicloro-4-(etilio)fenil)amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 4-((9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobencoc)-2,6-naftiridin-5-il)amino]-3,5-diclorobencenosulfonamida;
 9-Bromo-5-((2-metil-1-naftil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 60 9-Bromo-5-((2,6-diclorofenil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;

- 9-Fluoro-5-[(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2-Cloro-6-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(2-metil-1-naftil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Diclorofenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2-Terc-butilpiridin-4-il)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 3-[(9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbenzonitrilo;
 9-Bromo-5-[(2,5-dimetilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 3-[(9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-clorobenzonitrilo;
 5-[(3-terc-Butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(2-fenilpiridin-4-il)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[(2-cloro-5-metilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(4-bromo-5-terc-Butil-2-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(5-isopropil-2-metilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 2-3-[(9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-clorofenil}-2-metilpropanonitrilo;
 9-Bromo-5-[(5-terc-butil-2-metilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-Anilino-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(5-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotien-6-il)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,4-Dimetil-5-(metilsulfonil)fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(Ciclohexilmetil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(1R)-1-fenilmetil]amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(1-(2,6-Diclorofenil)etil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-(bencilamino)-9-bromobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-bromo-5-[(1R)-1-fenilmetil]amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-bromo-5-[(1S)-1-fenilmetil]amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[(1-(2,6-diclorofenil)etil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[(2-feniletil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2-Cloro-5-(metilsulfonil)fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(2-fluoro-4-metil-5-(metilsulfonil)fenil]amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(5-Acetil-2-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(5-Acetil-2-clorofenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(5-(1-hidroxietil)-2-metilfenil]amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2-Cloro-5-(1-hidroxietil)fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2-Cloro-4-fluoro-5-(1-hidroxietil)fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-2,4-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 4-[(9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-3,5-dicloro-N-[(1H-metil-1H-imidazol-2-il)metil]bencenosulfonamida;
 3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-isobutilbencenosulfonamida;
 3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bencenosulfonamida;
 3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]bencenosulfonamida;
 3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida;
 5-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-2,4-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 5-[(2,4-Dimetil-5-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,4-Dimetil-5-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 N-Ciclopropil-5-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-2,4-dimetilbencenosulfonamida;
 5-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-2,4-dimetil-N-[(1H-metil-1H-imidazol-2-il)metil]bencenosulfonamida;
 Ácido 3-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbenzoico;
 3-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbenzoato de metilo;
 3-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]-4-metilbenzamida;
 3-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metil-N-(morfolin-2-ilmetil)benzamida;
 9-Fluoro-5-[(5-(hidroximetil)-2-metilfenil]amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[(5-(hidroximetil)-2-metilfenil]amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2-Cloro-4-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2-Cloro-fluoro-5-[5-(hidroximetil)-2-furil]fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 1,1,1-Trifluoro-N-[3-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbencil]metanosulfonamida;
 9-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-[(1S)-1-(trifluorometil)propil]amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil]amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]fenil]amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;

- ona;
- 5-({2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil}amino)-9-[(3R)-3-hidroxi-1-in-1-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-({2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]fenil}amino)-9-[(3R)-3-hidroxi-1-in-1-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-({2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil}amino)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-({2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]fenil}amino)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-({2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil}amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-({2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil}amino)-9-((1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- Ácido (5-[[2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il)borónico;
- 9-Bromo-5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-hidroxi-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]benzo [c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[(2-Cloro-4,6-difluorofenil)amino]-9-(H-pirazol-5-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 9-(1-Metil-1 H-pirazol-4-il)-5-[[2,4,6-trifluorofenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona;
- 9-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-[[2,4,6-trifluorofenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 9-[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]-5-[[2,4,6-trifluorofenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 9-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-[[1(S)-2-metil-1-trifluorometil]propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 9-(1H-pirazol-5-il)-5-[[2,4,6-trifluorofenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-[(3R)-3-hidroxi-1-in-1-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-[(3S)-3-hidroxi-1-in-1-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 9-Bromo-5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil](metil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-({2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil}amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-({2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil}amino)-9-((1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]-9-[(3R)-3-hidroxi-1-in-1-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-(1H-pirazol-5-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-(1,3-tiazol-2-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 9-(2-aminopirimidin-5-il)-5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-(piridin-2-iletinil)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 9-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1 H-pirazol-4-il]benzo [c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- [4-(5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-[1-(2-morfolin-2-ilmetil)-1 H-pirazol-4-il]benzo [c]2,6-naftiridin-1 (2H)-ona;
- 3,5-Dicloro-4-[[9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il]amino]bencenosulfonamida;
- 3,5-Dicloro-4-[[1,2-dihidro-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxobenzo[c][2,6]naftiridin-5-il]amino]bencenosulfonamida;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]benzo [c]2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 6-[(2-Cloro-4,6-difluorofenil)amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[2,4,6-Trifluorofenil]amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[(2-Fluoro-6-(Trifluorometil)fenil]amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[(2,6-Difluoro-4-(Trifluorometil)fenil]amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[(2,6-Difluoro-4-(Trifluorometoxi)fenil]amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 3,5-Dicloro-4-[[10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-dihidrobenzo[c]-1,6-naftiridin-6-il]amino]bencenosulfonamida;
- 6-[[1(S)-(Trifluorometil)propil]amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[1(S)-2,2,2-Trifluoro-1-metiletil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[3,5-Dicloropiridin-4-il]amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 4-Metil-3-[[10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-dihidrobenzo[c]-1,6-naftiridin-6-il]amino]bencenonitrilo;
- 6-({2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil}amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-({2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]fenil}amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;

- 5-[[2-Cloro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2-Cloro-4-fluoro-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilfenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 2-óxido de 6-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 7-Bromo-6-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[2-Cloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 {3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-dihidrobenzo[c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]fenil}(trifluorometil)sulfoniomolato;
 6-[[2,6-Dicloro-4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[2,6-Dicloro-4-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il]fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[2,6-Dicloro-4-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi]fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[2,6-Dicloro-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi]fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-dihidrobenzo[c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]benzonitrilo;
 6-[[1(S)41-Trifluoro-1-metiletil]-2,6-diclorofenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 5-[[5-(1-Amino-1-metiletil)-2-metilfenil]amino]-9-bromobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 6-[[2,6-Dicloro-4-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[2,6-Dicloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1,2-il)fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[2-Cloro-6-fluoro-4-(1H-1,2,3-triazol-1,2-il)fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-dihidrobenzo[c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]bencenocarboxamida;
 6-[[2,6-Dicloro-4-[N-etoxietanimidoil]fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[2,6-Dicloro-4-[N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)etanimidoil]fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[2,6-Dicloro-4-[N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etanimidoil]fenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[4-[N-(terc-Butoxi)etanimidoil]-2,6-diclorofenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 6-[[4-[N-(aliloxi)etanimidoil]-2,6-diclorofenil]amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-9-morfolin-4-ilbenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 4-(2-Hidroxi)etil-N-{1-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}piperidin-9-il}piperidin-1-carboxamida;
 N3-[(Dimetilamino)sulfonil]-N3-metil-N-{1-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-b-alaninamida;
 3-Hidroxi-N-{1-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}propanamida;
 N-{5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-2-morfolin-4-ilacetamida;
 N-{5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-pirazin-2-carboxamida;
 N-{5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-N'-(2-metoxi) urea;
 N-{5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-N,N-dimetilurea;
 N-{5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-2-metil-2-morfolin-4-ilpropanamida;
 5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-hidroxi-2-pirazin-2-ilet)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-morfolin-4-ilet)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi)propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2,3-dihidroxi)propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-hidroxi-3-metoxi)propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-hidroxi-2-pirazin-2-ilet)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-metil-2-morfolin-4-il)propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;

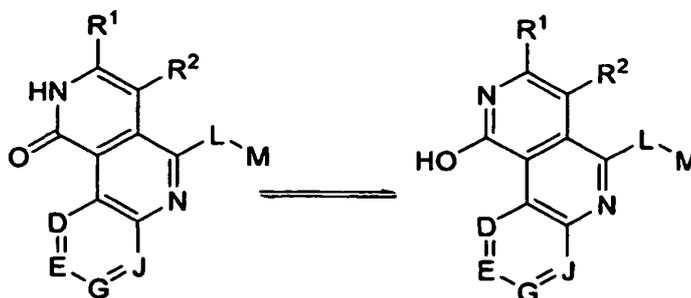
o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

También se incluye dentro del alcance de la presente invención una composición farmacéutica que está constituida por un compuesto de fórmula I tal como se ha descrito en lo que antecede y un transportador farmacéuticamente aceptable. También se contempla que la invención abarca una composición farmacéutica que está constituida por un transportador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos divulgados específicamente en la presente solicitud. Éstos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las enseñanzas contenidas en la presente memoria.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E.L. Eliel and S.H. Wilen. Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, páginas 1119-1190), y se producen en forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros sencillos y como diaestereómeros individuales, con todos los posibles isómeros y mezclas de los mismos, estando todos estos estereoisómeros incluidos en la presente invención.

Además, los compuestos divulgados en el presente documentos pueden existir como tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas estén incluidas en el alcance de la invención, aunque solo se representa una estructura

tautomérica. Por ejemplo, lo siguiente entra dentro del alcance de la presente invención.



5 Cuando una variable (p. ej., R^3 , etc.) se produce más de una vez en cualquier constituyente, su aparición es independiente de cualquier otra aparición. También se permiten combinaciones de sustituyentes y variables sólo si dichas combinaciones tienen como resultado compuestos estables. Las líneas en los sistemas anulares desde los sustituyentes representan que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos del anillo sustituibles. Si el sistema anular es bicíclico, se pretende que el enlace esté unido a cualquiera de los átomos adecuados en cualquier anillo del resto bicíclico.

10 Se entiende que un experto en la técnica puede incorporar en los compuestos de la presente invención uno o más átomos de silicio (Si) en lugar de uno o más átomos de carbono para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. El carbono y el silicio difieren en su radio covalente que conduce a diferencias en la distancia del enlace y la disposición estérica al comparar enlaces C-elemento y Si-elemento análogos. Estas diferencias conducen a cambios sutiles en el tamaño y la forma de los compuestos que contienen silicio cuando se comparan con el carbono. Un experto en la técnica entendería que las diferencias en forma y tamaño pueden conducir a cambios sutiles o drásticos en potencia, solubilidad, falta de actividad diana, propiedades de envasado y así sucesivamente. (Diass, J. O. y col. *Organometallics* (2006) 5:1188-1198; Showell, G.A. y col. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2006) 16:2555-2558).

20 Se entiende que un experto en la técnica puede seleccionar los sustituyentes y los patrones de sustitución de los compuestos de la presente invención para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los procedimientos expuestos más adelante a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está sustituido en sí mismo con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que tenga como resultado una estructura estable. La expresión "opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes" deberá entenderse como equivalente a la expresión "opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente" y en dichos casos, la realización preferida tendrá de cero a cuatro sustituyentes y la realización más preferida tendrá de cero a tres sustituyentes.

30 Como se usa en el presente documento, con "alquilo" se pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_1 - C_{10} , como en "alquilo C_1 - C_{10} " se define de modo que incluye los grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo (C_1 - C_{10})" incluye, específicamente, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y así sucesivamente.

35 El término "haloalquilo" significa un radical alquilo como se ha definido anteriormente, a menos que se especifique lo contrario, que está sustituido con de uno a cinco, preferentemente de uno a tres, halógenos. Ejemplos representativos incluyen, entre otros, trifluorometilo, dicloroetilo y similares.

40 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Preferentemente hay 1 doble enlace carbono-carbono y puede haber hasta 4 dobles enlaces carbono-carbono. Por tanto, "alqueno C_2 - C_6 " significa un radical alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo. Como se ha descrito anteriormente con respecto al alquilo, la porción cíclica, lineal o ramificada del grupo alqueno puede contener dobles enlaces y puede estar sustituida si está indicado un grupo alqueno sustituido.

45 Como se usa en el presente documento, el término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Preferentemente hay 1 triple enlace carbono-carbono y puede haber hasta 4 triples enlaces carbono-carbono. Por tanto, "alquino C_2 - C_6 " significa un radical alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo y similares. Como se ha descrito anteriormente con respecto al alquilo, la porción cíclica, lineal o ramificada del grupo alquino puede contener triples enlaces y puede estar sustituida si está indicado un grupo alquino sustituido.

El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetilciclobutilo, 2-etilciclopentilo, ciclohexilo y así sucesivamente.

5 "Haloalcoxi" representa un grupo alquilo cíclico o no cíclico del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por tanto, "alcoxi" abarca las definiciones de alquilo y cicloalquilo anteriores.

Como se usa en el presente documento, con "arilo" se pretende querer decir cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico de hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo. En los casos en los que el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo es no aromático, se entiende que la fijación se produce mediante el anillo aromático.

10 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos de carbono en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, N y S. Grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, entre otros: cridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. Como con la siguiente definición de heterociclo, también se entiende que "heteroarilo" incluye el derivado N-óxido de cualquier heteroarilo que contiene nitrógeno. En los casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene heteroátomos se entiende que la fijación se produce mediante el anillo aromático o mediante el anillo que contiene heteroátomo, respectivamente. Dichos restos heteroarilo para el sustituyente Q incluyen, entre otros: 2-bencimidazolilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo y 4-isoquinolinilo.

Con el término "heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en el presente documento se quiere decir un heterociclo aromático o no aromático de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. Por tanto, "heterociclilo" incluye los heteroarilos mencionados anteriormente, así como análogos dihidro y tetrahidro del mismo. Ejemplos adicionales de "heterociclilo" incluyen, entre otros, los siguientes: benzoimidazolilo, bencimidazolono, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazepina, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolizino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y N-óxidos de los mismos, y en los que los restos heterocíclicos saturados incluyen azetidino, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piperazino, piperidino, piridin-2-onilo, pirrolidino, morfolino, tetrahidrofuranilo, tiomorfolino, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotiazolilo, dihidroazetidino, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterociclilo se puede producir mediante un átomo de carbono o mediante un heteroátomo.

Como aprecian los expertos en la técnica, con "halógeno" o "halo", como se usa en la presente memoria, se pretende incluir cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) y yodo (I).

40 Cuando el término "alquilo" o "arilo" o sus raíces del prefijo aparecen en un nombre de un sustituyente (p. ej., (alquil C₁₋₆)arilo) se interpretará como que incluye las limitaciones indicadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números designados de átomos de carbono (p. ej., C₁₋₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o alquilo cíclico o a la porción alquilo de un sustituyente más grandes en el que alquilo aparece como su raíz prefijo.

45 Incluida en la presente invención está la forma libre de los compuestos de la presente invención, así como las sales y los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Algunos de los compuestos específicos aislados a modo de ejemplo en el presente documento son las sales protonadas de los compuestos amina. La expresión "forma libre" se refiere a los compuestos amina en forma distinta a una sal. Las sales farmacéuticamente aceptables contempladas no sólo incluyen las sales aisladas de ejemplo para los compuestos específicos descritos en el presente documento, sino también las sales farmacéuticamente aceptables típicas de la forma libre de los compuestos de la presente invención. La forma libre de los compuestos de sales específicas descritos se puede aislar usando técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, la forma libre se puede regenerar tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada, tal como NaOH acuoso diluido, carbonato potásico, amoníaco y bicarbonato sódico. Las formas libres pueden diferir de sus formas de sales respectivas algo en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales de ácido y de base son, de otro modo, farmacéuticamente equivalente a sus formas libres respectivas para los fines de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos se pueden sintetizar a partir de los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. En general, las sales de los compuestos básicos se preparan bien mediante cromatografía de

intercambio iónico o mediante reacción de la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido orgánico o inorgánico formador de sales deseado en un disolvente adecuado o varias combinaciones de disolventes. De forma similar, las sales de los compuestos ácidos se forman mediante reacciones con la base orgánica o inorgánica adecuada.

- 5 Por tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la presente invención como se forman haciendo reaccionar un compuesto básico con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético (TFA) y similares.

15 Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluidas las bases orgánicas y las bases inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Entre las sales derivadas de bases orgánicas inocuas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio de iones básicos tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glutamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

20 En Berg y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19 se describe más a fondo la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas en lo que antecede y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas.

También cabe destacar que los compuestos de la presente invención son sales potencialmente internas o zwitteriones, ya que en condiciones fisiológicas un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica podría equilibrarse después internamente contra la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

Utilidad

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de JAK 1, JAK2, JAK 3 y TYK2, y, por tanto, son útiles para tratar o prevenir trastornos mieloproliferativos o cáncer en mamíferos, preferentemente en seres humanos.

35 Una realización de la invención proporciona un procedimiento para inhibir la tirosina quinasa JAK1, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede.

Una realización de la invención proporciona un procedimiento para inhibir la tirosina quinasa JAK2, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede.

40 Una realización de la invención proporciona un procedimiento para inhibir la tirosina quinasa JAK2 silvestre o mutante, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede.

45 Una realización de la invención proporciona un procedimiento para inhibir la tirosina quinasa JAK2V617F, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede.

Los compuestos, las composiciones y los procedimientos proporcionados en el presente documento se estiman particularmente útiles para el tratamiento de trastorno(s) mieloproliferativo(s). Los trastornos mieloproliferativos que se pueden tratar incluyen policitemia vera (PV), trombocitopenia esencial (TE), metaplasia mieloide con mielofibrosis (MMM), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielomonocítica (LMMC), síndrome hipereosinófilo (SHE), leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) y enfermedad mastocítica sistémica (EMCS).

En la literatura se sabe que los inhibidores de JAK2 son útiles en el tratamiento y/o prevención de trastornos mieloproliferativos. Véase, por ejemplo, Tefferi, A. y Gilliland, D.G. Mayo Clin. Proc. 80(7): 947-958 (2005); Fernandez-Luna, J.L. y col., Haematologica 83(2): 97-98 (1998); Harrison, C.N. Br. J. Haematol. 130(2): 153-165 (2005); Leukemia (2005) 19, 1843-1844; y Tefferi, A. and Barbui, T. Mayo Clin. Proc. 80(9): 1220-1232 (2005).

Los compuestos, las composiciones y los procedimientos proporcionados en el presente documento también se estiman particularmente útiles para el tratamiento del cáncer. Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen, entre otros: Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmonares: carcinoma broncogénico (de células escamosas, microcítico no diferenciado, no microcítico no diferenciado, adenocarcinoma), alveolar (bronquiolar) carcinoma, adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiocarcinoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiocarcinoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), de intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), de intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma), colon, colorrectal, rectal; del tracto genitourinario: renal (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga urinaria y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hepáticos: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Óseos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma de células gigantes maligno, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores del células gigantes; Del sistema nervioso: craneal (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebrales (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénicos), neurofibroma de la médula espinal, merungoma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: Útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervica pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células e la granulosa-tecal, tumores de las células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rhabdomyosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hematológicos: Sangre (leucemia mieloide [agudo y crónico], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; Cutáneos: Melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma; y de Glándulas suprarrenales: neuroblastoma. Por tanto, la expresión "célula cancerosa", como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

Los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la invención pueden ser útiles también en el tratamiento de las siguientes enfermedades: queloides y psoriasis.

Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos, composiciones y procedimientos de la invención incluyen, entre otros: de mama, próstata, colon, colorrectal, pulmón, cerebral, testicular, de estómago, de páncreas, del intestino delgado, del intestino grueso, de garganta, de cabeza y cuello, oral, de huesos, de vejiga urinaria, de riñón, de tiroides y de sangre.

Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la invención incluyen: de mama, de próstata, de colon, de ovarios, colorrectal y de pulmón (pulmonar no microcítico).

Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la invención incluyen: de mama, de colon, colorrectal y de pulmón.

Los cánceres que se pueden tratar mediante los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la invención incluyen: linfoma y leucemia.

También se incluyen dentro del alcance de la invención un procedimiento de tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis, que está comprendido por administrar a un mamífero que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Las enfermedades neovasculares oculares son un ejemplo de afecciones en las que gran parte del daño tisular resultante se puede atribuir a una infiltración aberrante de vasos sanguíneos en el ojo (véase el documento WO 00/30651, publicado el 2 de junio de 2000). La infiltración indeseable puede estar desencadenada por retinopatía isquémica, tal como la resultante de retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusiones de la vena retiniana etc., o por enfermedades degenerativas, tales como la neovascularización coroidea observada en la degeneración macular relacionada con la edad. La inhibición del crecimiento de los vasos sanguíneos mediante la administración de los presentes compuestos prevendría la infiltración de vasos sanguíneos y previene o trata enfermedades en las que está implicada la angiogénesis, tales como enfermedades oculares como vascularización retiniana, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y similares.

60

Además, se incluyen dentro del alcance de la invención un procedimiento de tratar o prevenir una enfermedad no maligna en la que está implicada la angiogénesis, incluidas, entre otras: enfermedades oculares (tales como vascularización retiniana, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad), aterosclerosis, artritis, psoriasis, obesidad y enfermedad de Alzheimer (Dredge y col., Expert Opin. Biol. Ther. (2002) 2(8):953-966).

5 En otra realización, un procedimiento de tratar o prevenir una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis incluye: enfermedades oculares (tales como vascularización retiniana, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad), aterosclerosis, artritis y psoriasis.

Además, se incluyen dentro del alcance de la invención un procedimiento de tratar trastornos hiperproliferativos tales como restenosis, inflamación, enfermedades autoinmunitarias y alergia/asma.

10 También se incluye dentro del alcance de la presente invención el uso de los presentes compuestos para recubrir stent sobre stent recubiertos para el tratamiento y/o prevención de la reestenosis (documento WO03/032809).

También se incluye dentro del alcance de la presente invención el uso de los presentes compuestos para el tratamiento y/o la prevención de la osteoartritis (documento WO03/035048).

También se incluye dentro del alcance de la presente invención un procedimiento de tratar el hipoinulinismo.

15 Una realización de la invención proporciona un procedimiento para inhibir la tirosina quinasa JAK3, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede.

Una realización de la invención proporciona un procedimiento para inhibir la tirosina quinasa TYK2, que comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede.

20 Como ejemplo de la invención está el uso de cualquiera de los compuestos descritos en lo que antecede en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis en un mamífero que lo necesite. Todavía más ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en lo que antecede en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de: pérdida ósea, resorción ósea, fracturas óseas, enfermedad ósea metastásica y/o trastornos relacionados con el funcionamiento de la catepsina.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, incluidos seres humanos, bien solos o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, incluidas las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

30 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para fabricar composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes de conservación con el fin de proporcionar preparación es farmacéuticamente aceptables y agradables al gusto. Los comprimidos comprenden el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, que son adecuados para fabricar comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas que se conoce que enmascaran el gusto desagradable del fármaco o retrasan la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionan una acción sostenida durante un periodo de tiempo largo. Por ejemplo, se pueden emplear un material enmascarador del gusto hidrosoluble tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material retardador tal como etilcelulosa, acetato butirato de celulosa.

35 Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, Por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con un vehículo hidrosoluble tal como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuetes, parafina líquida o aceite de oliva.

40 Las suspensiones acuosas contienen el material activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosa. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes de dispersión o humectación pueden ser una fosfatida natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de

45

- condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilen-oxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o p-hidroxibenzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.
- Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los que se han indicado con anterioridad, y agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable al gusto. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.
- Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Ejemplos de agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión son como los que ya se han mencionado en lo que antecede. También pueden estar presentes excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y conservantes adicionales. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden también estar en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas naturales, por ejemplo lecitina de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitano. Las emulsiones pueden también contener agentes edulcorantes, aromatizantes, conservantes y antioxidantes.
- Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden también contener un demulcente un conservante, y agentes aromatizantes y colorantes, y antioxidantes.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico.
- La preparación inyectable estéril también puede ser una microemulsión de aceite en agua inyectable estéril en la que el principio activo se disuelve en la fase oleosa. Por ejemplo, el principio activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. Después, la solución oleosa se introduce en una mezcla de agua y glicerol, y se procesa para formar una microemulsión.
- Las soluciones o microemulsiones inyectables se pueden introducir en la corriente sanguínea de un paciente mediante inyección de bolo local. Como alternativa, puede ser ventajoso administrar la solución o microemulsión de tal modo que se mantenga una concentración constante en la circulación del presente compuesto. Con el fin de mantener dicha concentración constante se puede usar un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.
- Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se funda en el recto liberando el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.
- Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones etc. que contienen los compuestos de la presente invención. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica deberá incluir colutorios y gargarismos).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales y dispositivos de liberación adecuados o por vías transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos para los expertos en la técnica. Para administrar en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse en forma de un supositorio empleando bases, tales como manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de varios pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como transportadores individuales a los que las moléculas del compuesto están acopladas. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como transportadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxiethylaspartamidafenol, polihidroxi-etilaspartamida-fenol o polietilenoóxido-polilisina sustituidos con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles anfipáticos o reticulados.

Cuando una composición de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto humano, el médico encargado de la prescripción determinará la dosificación diaria normalmente y la dosificación variará, en general, de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta de cada paciente, así como la gravedad de los síntomas del paciente.

En una realización se administra una cantidad adecuada de un inhibidor de JAK2 a un mamífero en tratamiento para cáncer. La administración se produce en una cantidad de inhibidor de entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal al día, o entre 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal al día. Otra dosificación terapéutica que comprende la presente composición incluye de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg del inhibidor de JAK2. En otra realización, la dosificación comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5.000 mg del inhibidor de JAK2.

Los presentes compuestos son también útiles en combinación con agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticancerosos. Las combinaciones de los compuestos divulgados actualmente con otros agentes terapéuticos, quimioterapéuticos y anticancerosos están dentro del alcance de la invención. Ejemplos de dichos agentes se pueden encontrar en *Cancer Principles and Practice of Oncology* de V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6^a edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basados sobre las características concretas de los fármacos y el cáncer implicado. Dichos agentes incluyen los siguientes: moduladores de los receptores de estrógenos, moduladores de los receptores de andrógenos, moduladores de los receptores retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proliferación celular y la señalización de supervivencia, bisfosfonatos, inhibidores de la aromataza, terapéuticos siRNA, inhibidores de la γ -secretasa, agentes que interfieren con las tirosina quinasa receptora (RTK) y agentes que interfieren con las comprobaciones del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se co-administran con radioterapia.

“Moduladores del receptor de estrógenos” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de estrógenos al receptor, con independencia del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de estrógenos incluyen, entre otros, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fluvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il)-fenil-2,2-dimetilpropanoato-4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

“Moduladores del receptor de andrógenos” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos al receptor, con independencia del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiratenona.

“Moduladores del receptor de retinoides” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides al receptor, con independencia del mecanismo. Ejemplos de dichos Moduladores del receptor de retinoides incluyen bexarotena, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil) retinamida y N-4-carboxifenil retinamida.

“Agentes citotóxicos/citostáticos se refieren a compuestos que pueden producir muerte celular o inhibir la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente en el funcionamiento de la célula, o inhibir o interferir la mitosis celular, incluidos agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercalantes, compuestos activables por hipoxia, inhibidores de microtúbulos/agentes de estabilización de microtúbulos, inhibidores de las quinesinas mitóticas, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de las quinasas implicadas en la progresión de la mitosis, inhibidores de las quinasas implicadas en el factor de crecimiento y vías de transducción de la señal de citocinas, antimetabolitos, modificadores de la respuesta biológica, agentes terapéuticos hormonales/anti-hormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores del proteosoma, inhibidores de la ubiquitina ligasa e inhibidores de la aurora quinasa.

Ejemplos de agentes citotóxicos/citostáticos incluyen, entre otros, serteneft, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, improsulfan tosilato, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulven, dexifosfamida, cis-aminadicloro(2-metil-piridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino (II)]tetracloruro, diarizidinilpermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-deamino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755, 4-demetoxi-3-deamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032), inhibidores de la Raf quinasa (tal como Bay43-9006) e inhibidores de mTOR (tal como CCI-779 de Wyeth).

Un ejemplo de agente activable por hipoxia es la tirapazamina.

Ejemplos de inhibidores de proteosoma incluyen, entre otros, lactacistina y MLN-341 (Velcade).

Ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos incluyen paclitaxel, vindesina sulfato, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincalcoloblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, mivobulina isetonato, auristatina, cematotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil) benceno sulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-prolil-L-prolina-tbutilamida, TDX258, las epotilonas (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797. En una realización, las epotilonas no están incluidos en los inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizantes de microtúbulos.

Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecan, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etopósido fosfato, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridino, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoguinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Ejemplos de inhibidores de quinesinas mitóticas y, en particular, de la quinesina mitótica humana KSP se describen en las publicaciones WO03/039460, WO03/050064, WO03/050122, WO03/049527, WO03/049679, WO03/049678, WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. En una realización, los inhibidores de las quinesinas mitóticas incluyen, entre otros, inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK e inhibidores de Rab6-KIFL.

Ejemplos de “inhibidores de la histona desacetilasa” incluyen, entre otros, SAHA, TSA, oxamflatino, PDX101, MG98 y escriptaide. Referencia adicional a otros inhibidores de la histona desacetilasa se pueden encontrar en el manuscrito siguiente: Miller, T.A. y col., J. Med. Chem. 46(24):5097-5116 (2003).

“Inhibidores de quinasas implicadas en la progresión de la mitosis” incluyen, entre otros, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de las quinasas similar a Polo (PLK; en particular inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R¹. Un ejemplo de un “inhibidor de la aurora quinasa es VX-680.

“Agentes antiproliferativos” incluye oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido, tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231, y INX3001, antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina ocfosfato, fosteabina sódica hidrato, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-

metilendicitidina, 2'-fluorometilen-2'-deoxicidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonyl]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina, 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona y trastuzumab.

Ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales incluyen los agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de célula cancerosa o específico de célula diana. Ejemplos incluyen Bexxar.

"Inhibidores de la HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa. Ejemplos de inhibidores HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, entre otros, lovastatina (MEVACOR®; véanse las patentes nº 4,231,938, 4,294,926 and 4,319,039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes de EE.UU. 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las patentes de EE.UU. 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las patentes de EE.UU. 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), atorvastatina (LIPITOR®; véanse las patentes de EE.UU. nº 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952) y cerivastatina (también conocida como rivastatina y BAYCHOL®; véase la patente de EE.UU. nº 5.177.080). Las fórmulas estructurales de éstos y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar en los presentes procedimientos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 de febrero de 1996) y patentes de EE.UU. Nº 4.782.084 y 4.885.314. La expresión inhibidor de la HMG-CoA reductasa como se usa en la presente memoria incluye todas las formas de lactona y de ácido abierto (es decir, cuando el anillo de lactona está abierto para formar el ácido libre) farmacéuticamente aceptables, así como las formas de sal y éster de los compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa y, por tanto, el uso de dichas formas de sales, ésteres, ácido abierto y lactona está incluido dentro del alcance de la presente invención.

"Inhibidor de la prenil-proteína transferasa" se refiere a un compuesto que inhibe uno cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenil-proteína transferasa, incluida la farnesil-proteína transferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteína transferasa de tipo I (GGTPasa-I) y geranilgeranil-proteína transferasa de tipo II (GGTPasa-II, también denominada Rab GGTPasa).

Ejemplos de inhibidores de la prenil-proteína transferasas se pueden encontrar en las publicaciones y patentes siguientes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, la patente de EE.UU. nº 5,420,245, la patente de EE.UU. nº 5,523,430, la patente de EE.UU. nº 5,532,359, la patente de EE.UU. nº 5,510,510, la patente de EE.UU. nº 5,589,485, la patente de EE.UU. nº 5,602,098, la publicación de patente europea 0 618 221, la publicación de patente europea 675.112, la publicación de patente europea 604.181, la publicación de patente europea 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, la patente de EE.UU. nº 5,661,152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, patente de EE.UU. Nº 5,571,792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436, y la patente de EE.UU. nº 5,532,359. Para un ejemplo del papel de un inhibidor de la prenil-proteína transferasa sobre la angiogénesis, véase *European J. of Cancer*, Vol. 35, No. 9, pp.1394-1401 (1999).

"Inhibidores de angiogénesis" hace referencia a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, entre otros, inhibidores de la tirosina quinasa, tales como inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de los factores de crecimiento derivados de la epidermis, derivado de fibroblastos o derivados de plaquetas, inhibidores de la MMP (matriz metaloproteasa), bloqueantes de la integrina, interferón- α , interleucina-12, polisulfato de pentosán, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluidos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como aspirina e ibuprofeno, así como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 como celecoxib y rofecoxib (*PNAS*, Vol. 89, p. 7384 (1992); *JNCI*, Vol. 69, p. 475 (1982); *Arch. Ophthalmol.*, Vol. 108, p.573 (1990); *Anat. Rec.*, Vol. 238, p. 68 (1994); *FEBS Letters*, Vol. 372, p. 83 (1995); *Clin. Orthop.* Vol. 313, p. 76 (1995); *J. Mol. Endocrinol.*, Vol. 16, p.107 (1996); *Jpn. J. Pharmacol.*, Vol. 75, p. 105 (1997); *Cancer Res.*, Vol. 57, p. 1625 (1997); *Cell*, Vol. 93, p. 705 (1998); *Intl. J. Mol. Med.*, Vol. 2, p. 715 (1998); *J. Biol. Chem.*, Vol. 274, p. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, esqualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil-fumagillol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de la angiotensina II (véase Fernández y col., *J. Lab. Clin. Med.* 105:141-145 (1985)), y anticuerpos frente a VEGF (véase, *Nature Biotechnology*, Vol. 17, pp.963-968 (Octubre 1999); Kim y col., *Nature*, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777; y WO 00/61186).

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y que pueden también usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase la revisión en *Clin. Chem. La. Med.* 38:679-692 (2000)). Ejemplos de dichos agentes que modulan o inhiben las vías de la coagulación y fibrinólisis incluyen, entre otros, heparina (véase *Thromb. Haemost.* 80:10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis actuante por trombina activa [TAFIa]) (véase *Thrombosis Res.* 101:329-354 (2001)). Inhibidores de TAFIa se han descrito en los nº de serie de EE.UU. 60/310,927 (presentada el 8 de agosto, 2001) y 60/349,925 (presentada el 18 de enero, 2002).

“Agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular” hace referencia a compuestos que inhiben proteínicas quinasas que transducen señales de puntos de control del ciclo celular, sensibilizando de este modo la célula cancerosa frente a los agentes que dañan el ADN. Dichos agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, the CHK11 and CHK12 quinasas e inhibidores de cdk and cdc quinasas y ejemplos específicos son 7-hidroxiestaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

“Agentes que interfieren con las tirosinas quinasas receptoras (RTK)” hace referencia a compuestos que inhiben las RTK y, por tanto, mecanismos implicados en la oncogénesis y la progresión tumoral. Dichos agentes incluyen inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y c-Met. Agentes adicionales incluyen inhibidores de RTK como describen Bume-Jensen y Hunter, *Nature*, 411:355-365, 2001.

“Inhibidores de la vía de señalización de la supervivencia y proliferación celular” hace referencia a compuestos que inhiben las cascadas de transducción de señal posteriores en la cascada metabólica de los receptores de superficie celular. Tales agentes incluyen inhibidores de serina/treonina quinasas (incluyendo pero no limitados a inhibidores de Akt tal como se describe en los documentos WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469), inhibidores de Raf quinasa (por ejemplo BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059), inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI-779), y inhibidores de PI3K (por ejemplo LY294002).

Como se ha descrito en lo que antecede, las combinaciones con AINE están dirigidas al uso de AINE que son potentes agentes inhibidores de la COX-2. Para los fines de la presente memoria, un AINE es potente si posee una CI_{50} para la inhibición de la COX1 de 1 μ M o menor, medida mediante ensayos celulares o microsómicos.

La invención también abarca combinaciones con AINE que son inhibidores selectivos de la COX-2. Para los fines de la presente memoria, los AINE que son inhibidores selectivos de la COX-2 se definen como aquéllos que poseen una especificidad para la inhibición de la COX-2 frente a la COX-1 de al menos 100 veces, medido mediante la proporción de CI_{50} para COX-2 sobre la COX-1, evaluadas mediante ensayos celulares o microsómicos. Dichos compuestos incluyen, entre otros, los divulgados en las patentes de EE.UU. 5,474,995, patente de EE.UU. 5,861,419, patente de EE.UU. 6,001,843, patente de EE.UU. 6,020,343, patente de EE.UU. 5,409,944, patente de EE.UU. 5,436,265, patente de EE.UU. 5,536,752, patente de EE.UU. 5,550,142, patente de EE.UU. 5,604,260, U.S. 5,698,584, patente de EE.UU. 5,710,140, WO 94/15932, patente de EE.UU. 5,344,991, patente de EE.UU. 5,134,142, patente de EE.UU. 5,380,738, patente de EE.UU. 5,393,790, patente de EE.UU. 5,466,823, patente de EE.UU. 5,633,272 y patente de EE.UU. 5,932,598, todas ellas incorporadas en el presente documento por referencia.

Inhibidores de la COX-2 que son particularmente útiles en el presente procedimiento de tratamiento son: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de la COX-2 y, por tanto, que son útiles en la presente invención incluyen, entre otros, los siguientes: parecoxib, BEXTRA® y CELEBREX® o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, entre otros, endostatina, ukraína, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamate, acetildinanaline, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, esqualaminae, combretastatina, RPI4610, NX31838, mannopentosa fosfato sulfatada, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4-pirrolocarbonilimino][N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno disulfonato), y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilen]-2-indolinona (SU5416).

Como se ha usado en lo que antecede, “bloqueantes de la integrina” se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico a la $\alpha_v\beta_3$ integrina, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico a la $\alpha_v\beta_5$ integrina, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico tanto a la $\alpha_v\beta_3$ integrina como a la $\alpha_v\beta_5$ integrina, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s) integrina(s) concreta(s) que se expresa sobre células endoteliales capilares. La expresión también se refiere a antagonistas de las $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$ integrinas. La expresión también se refiere a antagonistas

de las $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$ integrinas.

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de tirosina quinasa incluyen N-(trifluorometilfenil)-5-metilsoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-one, 17-(allilamino)-17-demetoxigeldanamycin, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9-epoxi-1H-diindol[1,2,3-fg:3',2',1'-k]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-one, SH268, genisteína, STI571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinametano sulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina, y EMD121974.

Combinaciones con compuestos distintos de los compuestos anticancerosos también están dentro de los presentes procedimientos. Por ejemplo, combinaciones de los compuestos reivindicados con PPAR- γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de ciertas neoplasias malignas. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores γ y δ activados por el proliferador del peroxisoma nuclear. La expresión de PPAR- γ sobre las células endoteliales y su implicaciones en la angiogénesis se ha notificado en la literatura (véase J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31:909-913; J. Biol. Chem. 1999;274:9116-9121; Invest Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41:2309-2317). Más recientemente, se ha mostrado que los agonistas de PPAR- γ inhiben la respuesta angiogénica a VEGF in vitro; tanto troglitazona como maleato de rosiglitazona inhiben el desarrollo de neovascularización retiniana en ratones. (Arch. Ophthalmol. 2001; 119:709-717). Ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α incluyen, pero no se limitan a, tiazolidinadionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico (descrito en el documento USSN 09/782.856), y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico (descrito en los documentos USSN 60/235.708 y 60/244.697).

Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos divulgados en el presente documento en combinación con la terapia génica para el tratamiento del cáncer, Para una revisión de las estrategias genéticas del tratamiento del cáncer, véase Hall et al (*Am. J. Hum. Genet.* 61:785-789, 1997) y Kufe y col., (*Cancer Medicine*, 5th Ed, pp 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). La terapia génica se puede usar para liberar cualquier gen supresor tumoral. Ejemplos de dichos genes incluyen, entre otros, p53, que se pueden liberar mediante transferencia génica mediada por el virus recombinante (véase la patente de EE.UU. n° 6.069.134, por ejemplo), un antagonista de uPA/uPAR ("Liberación mediada por adenovirus de un antagonista de uPA/uPAR suprimir el crecimiento y la diseminación tumoral dependiente de la angiogénesis en ratones" *Gene Therapy*, August 1998;5(8):1105-13), e interferón gamma (*J. Immunol.* 2000;164:217-222).

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de resistencias a múltiples fármacos (MDR), en particular MDR asociada con niveles elevados de expresión de proteínas transportadoras. Tales inhibidores de MDR incluyen inhibidores de p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valsopodar).

Un compuesto de la presente invención se puede emplear junto con agentes anti-eméticos para tratar náuseas o la emesis, incluida la emesis aguda, retardada, de fase tardía y anticipatoria, que puede ser el resultado del uso de un compuesto de la presente invención, solo o con radioterapia. Para la prevención o el tratamiento de la emesis, un compuesto de la presente invención se puede emplear junto con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor de la neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT3, tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron y zatisetrón, agonistas del receptor de GABAB, tales como baclofeno, un corticosteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otros como los divulgados en las patentes de EE.UU. N° 2,789,118, 2,990,401, 3,048,581, 3,126,375, 3,929,768, 3,996,359, 3,928,326 and 3,749,712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo, proclorperazina, flufenazina, tiordiazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En otra realización, la terapia conjunta con un agente antiemesis seleccionado de un antagonista del receptor de la neuroquinina 1, un antagonista del receptor 5HT3 y un corticosteroide se divulga para el tratamiento o prevención de la emesis que puede resultar tras la administración de los presentes compuestos.

Los antagonistas del receptor de la neuroquinina 1 de uso junto con los compuestos de la presente invención se describen completamente en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; las publicaciones de patente europea n° EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 and 0 776 893; as publicaciones de patente PCT internacional n° WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595,

94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/21702; y en las Publicaciones de Patentes Británicas N° 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169, and 2 302 689. La preparación de dichos compuestos se describe por completo en las patentes y publicaciones mencionadas con anterioridad, que se incorporan en el presente documento por referencia.

En una realización, el antagonista del receptor de la neuroquinina 1 de uso junto con los compuestos de la presente invención se selecciona de: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se describe en la patente de EE.UU. n° 5,719,147.

Un compuesto de la presente invención también se puede administrar con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Dicho agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador del receptor de la eritropoyesis continuo (tal como la epoetina alfa).

Un compuesto de la presente invención también se puede administrar con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Tal agente de tratamiento de neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y la función de los neutrófilos, tales como un factor estimulador de colonias de granulocitos humanos, (G-CSF). Ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

Un compuesto de la presente invención también se puede administrar con un fármaco potenciador inmunológico, tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útiles para tratar o prevenir el cáncer, incluido el cáncer de huesos, en combinación con bisfosfonatos (entendiendo que incluyen bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Ejemplos de bisfosfonatos incluyen, entre otros: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato, incluidas todas las sales, derivados, hidratos y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto de la presente invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir el cáncer de mama en combinación con inhibidores de la aromatasas. Ejemplos de inhibidores de aromatasas incluyen, entre otros: anastrozol, letrozol y exemestano.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con terapéuticas de siARN.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con inhibidores de la γ -secretasa y/o inhibidores de la señalización NOTCH. Dichos inhibidores incluyen compuestos descritos en los documentos WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957,251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 and WO 02/47671 (incluido LY-450139).

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con inhibidores de Akt. Dichos inhibidores incluyen compuestos descritos en, entre otras, las publicaciones siguientes: WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con terapéuticas de PARP.

Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para tratar el cáncer en combinación con los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot[®]); aldesleukin (Prokine[®]); Aldesleukin (Proleukin[®]); Alemtuzumab (Campath[®]); alitretinoína (Panretin[®]); alopurinol (Zyloprim[®]); altretamina (Hexalen[®]); amifostina (Ethyol[®]); anastrozol (Arimidex[®]); trióxido de arsénico (Trisenox[®]); asparaginasa (Elspar[®]); azacitidina (Vidaza[®]); bevacuzimab (Avastin[®]); cápsulas de bexaroteno (Targretin[®]); gel de bexaroteno (Targretin[®]); bleomicina (Blenoxane[®]); bortezomib (Velcade[®]); busulfan intravenoso (Busulfex[®]); busulfan oral (Myleran[®]); calusterona (Methosarb[®]); capecitabina (Xeloda[®]); carboplatino (Paraplatin[®]); carmustina (BCNU[®], BiCNU[®]); carmustina

(Gliadel®); carmustina con implante de Polifeprosan 20 (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytoxan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytoxan Injection®); ciclofosfamida (Cytoxan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); Darbepoetina alfa (Aranesp®); daunorubicina liposomal (DanuoXome®); daunorubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine®); Denileukina diftix (Ontak®); dexrazoxano (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposomal (Doxil®); dromostanolona propionato (dromostanolone®); dromostanolona propionato (masterone injection®); solución B de Elliott' (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); EpoetinA alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelin (Histrelin implant®); hidroxiurea (Hydrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); Interferón alfa-2b (Intron A®); irinotecán (Camptosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); Leuprolida Acetato (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretaminamostaza de nitrógeno (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsalen (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); nandrolone fennpropionato (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); Nofetumomab (Verluma®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatin (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); paclitaxel protein-bound particles (Abraxane®); palifermin (Kepivance®); pamidronate (Aredia®); pegademase (Adagen (Pegademase Bovine®); pegaspargase (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disodium (Alimta®); pentostatin (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plicamycin, mithramycin (Mithracin®); porfimer sodium (Photofrin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); Rasburicase (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); streptozocin (Zanosar®); sunitinib maleate (Sutent®); talc (Sclerosol®); tamoxifen (Nolvadex®); temozolomide (Temodar®); teniposide, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); thioguanine, 6-TG (Thioguanine®); thiotepa (Thioplex®); topotecan (Hycamtin®); toremifene (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoin, ATRA (Vesanoid®); Uracil Mustard (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); zoledronate (Zometa®).

Por tanto, el alcance de la presente invención abarca el uso de los compuestos reivindicados en el presente documento en combinación con un segundo compuesto seleccionado de: un modulador del receptor de estrógenos, un modulador del receptor de andrógenos, un modulador del receptor de retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la VIH proteasa, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , un inhibidor de la resistencia a múltiples fármacos, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y de la señalización de la supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de la aromataza, un producto terapéutico siRNA, inhibidores de la γ -secretasa, agentes que interfieren en las tirosina quinasas receptoras (RTK), un agente que interfiere con el punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos indicados con anterioridad.

El término "administración" y sus variantes (p. ej., "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita el tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos distintos (p. ej., un agente citotóxico etc.), "administración" y sus variantes se entiende que cada uno incluye la introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

El término "composición", tal como se usa en el presente documento, se pretende que comprenda un producto que comprende los ingredientes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indica), así como cualquier producto que resulte, de forma directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

La expresión “que trata el cáncer” o “tratamiento del cáncer” se refiere a la administración a un mamífero afectado por una afección cancerosa y se refiere a un efecto que alivia la afección cancerosa matando las células cancerosas, pero también a un efecto que tiene como resultado la inhibición del crecimiento y/o metástasis del cáncer.

- 5 En el alcance de las reivindicaciones también se incluye un procedimiento de tratar el cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con radioterapia y/o en combinación con un segundo compuesto seleccionado de: un modulador del receptor de estrógenos, un modulador del receptor de andrógenos, un modulador del receptor de retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la VIH proteasa, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , un inhibidor de la resistencia a múltiples fármacos, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de la neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y de la señalización en la supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de la aromatasa, un producto terapéutico siRNA, inhibidores de la γ -secretasa, agentes que interfieren en las tirosina quinasas receptoras (RTK), un agente que interfiere con el punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos indicados con anterioridad.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica útil para tratar o prevenir el cáncer, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un segundo compuesto seleccionado de: un modulador de los receptores de estrógenos, un modulador de los receptores de andrógenos, un modulador de los receptores retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la prenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un inhibidor de la proliferación celular y la señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de la aromatasa, un terapéutico siRNA, inhibidores de la γ -secretasa, agentes que interfieren con las tirosina quinasa receptoras (RTK) un agente que interfiere con el punto de control del ciclo celular y cualquiera de los agentes terapéuticos enumerados anteriormente.

Todas las patentes, publicaciones y solicitudes de patentes pendientes identificadas se incorporan en el presente documento por referencia.

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen los siguientes significados de la tabla. Loas abreviaturas no indicadas en la tabla siguiente tienen sus significados habituales a menos que se indique específicamente lo contrario.

Ac =	Acetilo
Bn =	Bencilo
AMPc	Adenosina-3',5'-monofosfato cíclico
DBU =	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIBAL=	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP=	4-(dimetilamino)piridina
DMF=	N,N-dimetilformamida
Et ₃ N =	Trietilamina
GST	Glutation transferasa
HMDS	Hexametildisilazida
LDA =	Diisopropilamida de litio
m-CPBA =	Ácido meracloroperbenzoico
MMPP =	Ácido monoperoxiftálico
MPPM =	Sal de magnesio 6H ₂ O, del ácido monoperoxiftálico
Ms =	Metanosulfonilo= mesilo= SO ₂ Me
MsO =	Metanosulfonato = mesilato
AINE=	Fármaco antiinflamatorio no esteroideo
o-Tol =	Orto-tolilo
OXONE® =	2KHSO ₅ ·KHSO ₄ K ₂ SO ₄
PCC =	Clorocromato de piridinio
PDC =	Dicromato de piridinio

(continuación)

PDE	Fosfodiesterasa
Ph =	Fenilo
Phe =	Bencenodiilo
PMB	Para-metoxibencilo
Pye =	Piridinadiilo
T.A. =	temperatura ambiente
Rac. =	Racémico
SAM =	Aminosulfonilo o sulfonamida o SO_2NH_2
SEM =	2-(trimetilsilil)etoximetoxi
SPA =	ensayo de centelleo por proximidad
TBAF=	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
TEA =	triethylamina
Th =	2 o 3-tienilo
TFA=	ácido trifluoroacético
TFAA=	Anhídrido de ácido trifluoroacético
THF=	Tetrahidrofurano
Thi =	Tiofenediilo
TLC =	cromatografía en capa fina
TMS-CN =	Cianuro de trimetilsililo
TMSI	Yoduro de trimetilsililo
Tz =	1H (o 2H)-tetrazol-5-ilo
CAN	Nitrato amónico cérico
C_3H_5 =	Alilo

Abreviaturas del grupo alquilo

Me=	Metilo
Et =	etilo
n-Pr =	propilo normal
i-Pr =	isopropilo
n-Bu =	butilo normal
i-Bu =	isobutilo
s-Bu =	butilo secundario
t-Bu =	butilo terciario
c-Pr =	ciclopropilo
c-Bu =	Ciclobutilo
c-Pen =	ciclopentilo
c-Hex =	ciclohexilo

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente como se describe a continuación.

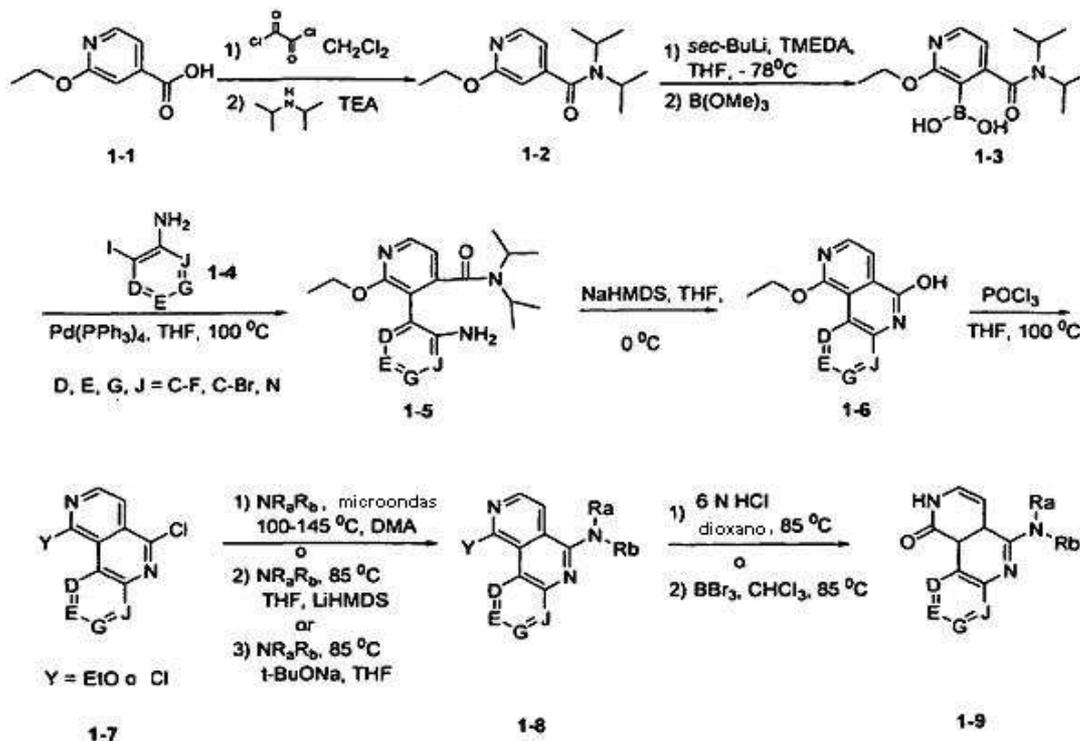
Procedimientos de síntesis5 Procedimiento I

El Esquema 1 detalla la síntesis del núcleo **1-9**. El ácido 2-etioxi nicotínico **1-1** se cloró con cloruro de oxalilo, seguido de la adición de diisopropilamina para dar la amida **1-2**. La orto-litiación dirigida con sec-BuLi, seguido de atrapamiento con trimetilborato dio ácido borónico **1-3**. Con el ácido borónico **1-3** en la mano, el acoplamiento de Suzuki con las anilinas **1-4** comercialmente disponibles y con tetrakis paladio (0) trifenilfosfina proporcionó el producto biarilo acoplado **1-5**. El cierre del anillo inducido por base con NaHMDS dio el núcleo tricíclico **1-6**. El

10

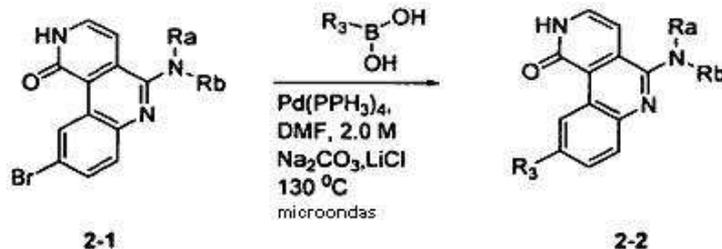
calentamiento de 1-6 tricíclico en POCl_3 tuvo como resultado la doble cloración del intermedio y, en ocasiones, la monocloración 1-7. Al núcleo se añadieron diversas aminas térmicamente a temperatura elevada en un reactor de microondas o adición asistida por base usando bis(trimetilililamida) de litio o terc-butóxido sódico a una temperatura elevada para dar 1-8. La hidrólisis ácida o la desalquilación con tribromuro de boro de 1-8 dio piridona 1-9.

5

ESQUEMA I**Procedimiento 2**

El esquema 2 detalla un procedimiento general para la sustitución del anillo fenilo del intermedio 2-1. Las reacciones se Suzuki con diversos ácidos borónicos y ésteres boronato proporcionan el intermedio 2-2.

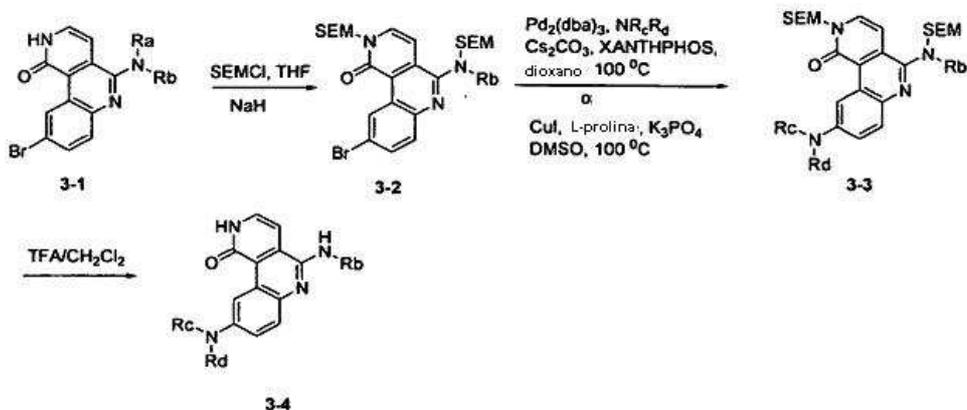
10

ESQUEMA 2**Procedimiento 3**

El esquema 3 detalla un procedimiento general para la sustitución en el anillo fenilo del intermedio 3-1 usando procedimientos de acoplamiento cruzado catalizados con paladio (Yin, J.; Buchwald, S. L.; JACS 2002, 124, 6043) o con cobre (Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D.; J. Org. Chem. 2005, 70, 5164).

15

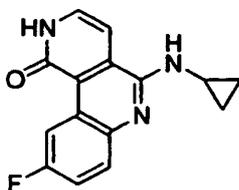
ESQUEMA 3



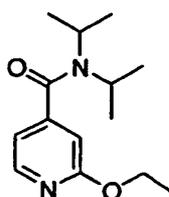
A continuación se ilustrará la invención mediante los ejemplos no limitantes siguientes en los que, a menos que se indique lo contrario:

- 5 1. Todos los productos finales de la fórmula I se analizaron mediante RMN, TLC, HPLC y/o EM.
2. Los intermedios se analizaron mediante RMN y/o EM y/o TLC.
3. La mayoría de los compuestos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, recristalización y/o swish (suspensión en un disolvente seguido de filtración del sólido).
- 10 4. El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina (TLC) y los tiempos de reacción se dan solo con fines ilustrativos.

Ejemplo 1

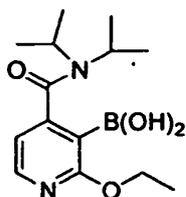


5-(Ciclopropilamino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

15 Etapa 1: 2-Etoxi-N,N-diisopropilisonicotinamida

A una solución de ácido 2-etoxiisonicotínico (20 g, 120 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml) se añadió cloruro de oxalilo (10,4 ml), seguido de una gota de DMF. La solución se agitó durante 2 horas, después, gota a gota, se añadió trietilamina (33,4 ml, 239 mmol) y diisopropilamina (25 ml, 179 mmol). La solución se dejó agitar durante 12 horas y después se procesó con CH_2Cl_2 y NaHCO_3 sat. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 % hexanos con 100 % de EtOAc), dando el compuesto del título.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 8,14 (d, 1H); 6,74 (dd, 1H); 6,60 (d, 1H); 4,06 (c, 2H); 3,54 (a s, 1H); 3,51 (a s, 1H); 1,5 (as, 6H); 1,45 (t, 3H); 1,10 (a s, 6H), EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 251,3; hallado 251,2



Etapa 2: Ácido {4-[(Diisopropilamino)carbonil]-2-etoxipiridin-3-il}borónico

5 A una solución de N,N,N,N-tetrametiletilendiamina (7,46 ml, 49,4 mmol) en THF (105 ml) a -78 °C se añadió sec-butil litio (35,3 ml, 49,4 mmol, 1,4 M en ciclohexano). 2-Etoxi-N,N-diisopropilisonicotinamida (8,25 g, 33,0 mmol) en THF (10 ml) se añadió lentamente en 5 minutos. Tras 15 minutos se añadió borato de trimetilo (11,23 ml, 101 mmol) y, tras 30 minutos adicionales, la mezcla se dejó calentar hasta 0 °C. A esta mezcla se añadieron cloruro amónico acuoso (saturado, 35 ml) y ácido clorhídrico (1 M, 140 ml). La mezcla de reacción se dejó después calentar hasta la temperatura ambiente. Tras 2 hora, se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (140 ml). El extracto orgánico se lavó después con hidróxido sódico acuoso (1M, 2 x 120 ml). Los extractos acuosos combinados se lavaron con CH₂Cl₂ (100 ml), se acidificaron con ácido clorhídrico (12 M) y se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 120 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

10 RMN de ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (d, 1H); 6,86 (d, 1H); 4,38 (c, 2H); 3,88 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 1,49 (d, 6H); 1,37 (t, 3H); 1,21 (d, 6H), EMBR (ESI) calculado para C₁₄H₂₃BN₂O₄ [M+H]⁺, 295,2; hallado 295,2.



15 Etapa 3: 3-(2-Amino-5-fluorofenil)-2-etoxi-N,N-diisopropilisonicotinamida

A una solución de ácido {4-[(Diisopropilamino)carbonil]-2-etoxipiridin-3-il}borónico (8,19 g, 27,8 mmol) en THF (45 ml), se añadieron 2-yodo-4-fluoro-anilina (3 g, 12,7 mmol), carbonato sódico (2,0 M, 10 ml), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,93 g, 2,53 mmol). La solución se desgasificó mediante burbujas de nitrógeno a través del matraz y después se calentó hasta 100 °C durante 2 horas. La solución se enfrió y procesó con EtOAc y agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna en gel de sílice (100 % hexanos a 100 % EtOAc) proporcionó el producto del título.

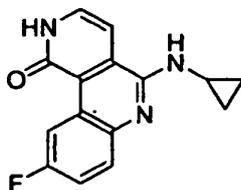
20 EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₂₇FN₃O₂ [M+H]⁺, 360,5; hallado 360,2.



25 Etapa 4: 1-Etoxi-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-5(6H)-ona:

A una solución de 3-(2-Amino-5-fluorofenil)-2-etoxi-N,N-diisopropilisonicotinamida (170 mg, 0,473 mmol) en THF (3153 µl), se añadió hexametildisilazano sódico (946 ml, 0,946 mmol, 1,0 mmol en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió metanol y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trituró después con éter dietílico (25 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una frita y la torta del filtro se recogió y se secó para dar el compuesto del título como un sólido beige.

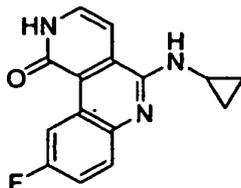
30 EMBR (ESI) calculado para C₁₄H₁₁FN₂O₂ [M+H]⁺, 259,1; hallado 259,0.



Etapa 5: 1,5-Dicloro-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridina

En un vaso de reacción sellado se disolvió 1-Etoxi-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-5(6H)-ona (150 mg, 0,581 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió oxocloruro de fósforo (0,54 ml, 5,81 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (30 ml) y se añadió trietilamina hasta que dejó de salir gas. A esta mezcla se añadieron diclorometano (100 ml) e hidrógenocarbonato sódico acuoso (saturado, 100 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón.

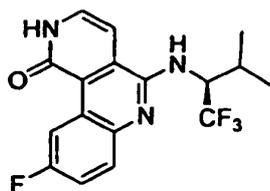
5 RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (dd, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,32 (d, 1H); 8,18 (c, 1H); 7,62 (m, 1H), EMBR (ESI) calculado para C₁₂H₅Cl₂FN₂ [M+H]⁺, 267,0; hallado 267,0.

Procedimiento A, Etapa 6: 5-(Ciclopropilamino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

A una solución de 1,5-dicloro-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridina (40 mg, 0,15 mmol) en DMA (1,5 ml) se añadió ciclopropilamina (42,2 ml, 0,60 mmol) y la solución se calentó hasta 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió a acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con hidrógenocarbonato sódico acuoso (saturado, 50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, para dar la mezcla bruta como un aceite amarillo. El aceite se disolvió en THF, seguido de la adición de ácido clorhídrico (2 ml, 12,0 mmol, 6,0 M). La mezcla se sometió a reflujo después a 100 °C durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a hidrógenocarbonato sódico acuoso (saturado, 50 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (C-18; eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 %), que dio el compuesto del título como un sólido amarillo.

15 El aceite se disolvió en THF, seguido de la adición de ácido clorhídrico (2 ml, 12,0 mmol, 6,0 M). La mezcla se sometió a reflujo después a 100 °C durante 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió a hidrógenocarbonato sódico acuoso (saturado, 50 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (C-18; eluyendo con acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 %), que dio el compuesto del título como un sólido amarillo.

20 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO - D₆) δ 12,11 (s, 1H); 9,41 (d, 1H); 7,64 (t, 1H); 7,57 (t, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,38 (m, 1H); 6,98 (d, 1H); 2,98 (m, 1H); 0,75 (d, 2H); 0,57 (d, 2H), EMBR (ESI) calculado para C₁₅H₁₂FN₃O [M+H]⁺, 270,1; hallado 270,1.

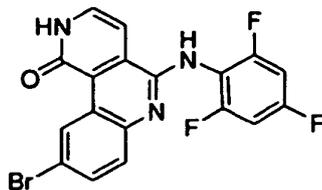
Ejemplo 2

30 9-Fluoro-5-[(1S)-2-metil-1-(trifluorometil) propil]amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

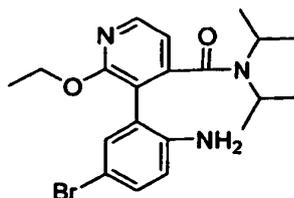
Procedimiento B, Etapa 1: A una solución de 1,5-dicloro-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridina (50 mg, 0,19 mmol) (Ejemplo 1, Etapa 5) en THF (3 ml), se añadió (2S)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-amina (26 mg, 0,19 mmol) y litio bis(trimetilsilil)amida (0,56 ml, 1,0 M en THF, 0,56 mmol). La solución se calentó hasta 85 °C durante 1 hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. La mezcla bruta se suspendió en THF (1 ml) y HCl (1 ml, 6 N) y se calentó hasta 85 °C durante 1,5 horas. La solución se enfrió y procesó con EtOAc y NaHCO₃ saturado. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, para dar el producto del título.

35 EMBR (ESI) calculado para (C₁₇H₁₆FN₃O) [M+H]⁺, 354,3; hallado 354,1.

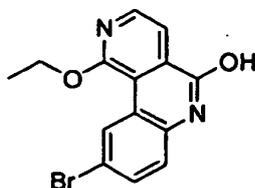
Ejemplo 3



9-Bromo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

5 Etapa 1: 3-(2-Amino-5-bromofenil)-2-etoxi-N,N-diisopropilisonicotinamida

A una solución de ácido {4-[(Diisopropilamino)carbonil]-2-etoxipiridin-3-il}borónico (9,5 g, 32,2 mmol) en dioxanos(95 ml) se añadieron 2-yodo-4-fluoro-anilina (8,0 g, 27 mmol), fosfato potásico tribásico (15,4 g, 89 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,1 g, 2,7 mmol). La solución se desgasificó mediante burbujas de nitrógeno durante 5 minutos a través del matraz, que después se selló y se calentó hasta 100 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y extrajo con EtOAc y agua. Las capas orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron, para dar el producto bruto. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 % hexanos con 100 % de EtOAc, elución por gradiente), dando el compuesto del título. EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₂₇BrN₃O₂ [M+H]⁺, 420,1; hallado 420,0.

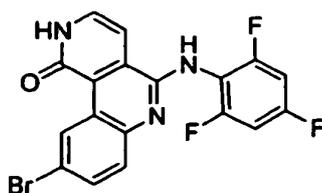
15 Etapa 2: 9-bromo-1-etoxibenzo[c]-2,6-naftiridin-5-ol

A una solución de 3-(2-Amino-5-bromofenil)-2-etoxi-N,N-diisopropilisonicotinamida (17,9 g, 43 mmol) en THF (213 ml) a 0 °C se añadió bis(trimetilsilil)amida sódica (1,0 M in THF, 85 ml, 85 mmol). La solución se agitó durante 2 horas y se monitorizó mediante CLEM. Se añadieron otros 10 ml de bis(trimetilsilil)amida sódica y se agitó durante 30 minutos adicionales. La solución se inactivó con metanol y se concentró hasta una pasta, que después se trituró con agua y se filtró, para proporcionar el compuesto del título. RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 9,08 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,24, (d, 1H), 4,60 (q, 2H), 1,50 (t, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₁₄H₁₂BrN₂O₂ [M+H]⁺, 319,0; hallado 319,0.

25 Etapa 3: 9-Bromo-1,5-diclorobenzo[c]-2,6-naftiridina

A una solución de 9-bromo-1-etoxibenzo[c]-2,6-naftiridin-5-ol (2,0 g, 6,3 mmol) en MeCN (50 ml) en un tubo sellado se añadió oxiclورو fosforoso (5,8 ml, 63 mmol) y se calentó a 100 °C durante la noche. La solución se inactivó cuidadosamente vertiéndola en un baño de hielo con hidróxido amónico. El precipitado se filtró y se secó durante la noche en alto vacío, dando el compuesto del título. RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 9,75 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,04, (d, 1H), 4,60 (q, 2H), 1,50 (t, 3H), EMBR (ESI) calculado para (C₁₂H₆BrCl₂N₂) [M+H]⁺, 326,9; hallado 326,9.

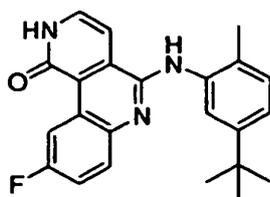
30



Procedimiento C, Etapa 4: 9-Bromo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

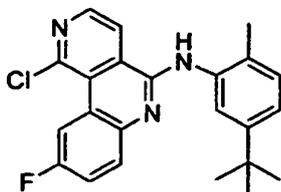
5 A una solución de 9-Bromo-1,5-diclorobenzo[c]-2,6-naftiridina (800 mg, 2,4 mmol) en THF (10 ml) se añadió 2,4,6-trifluoroanilina (359 mg, 2,4 mmol) y terc-butóxido sódico (703 mg, 7,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 85° C durante 45 min. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 % hexanos con 100 % de EtOAc, elución por gradiente), dando 9-bromo-1-cloro-N-(2,4,6-trifluorofenil)benzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina. La 9-bromo-1-cloro-N-(2,4,6-trifluorofenil)benzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina se suspendió en THF (10 ml) y HCl (10 ml, 6 N) y se calentó hasta 85 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó con NaHCO₃ saturada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna en gel de sílice (100 % hexanos a 100 % EtOAc) proporcionó el compuesto del título. RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 12,3 (a s, 1H), 9,90 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,6 (dd, 1H), 7,35, (m, 3H), 7,20 (d, 1H), EMBR (ESI) calculado para C₁₈H₁₀BrF₃N₃O [M+H]⁺, 420,0; hallado 420,0.

Ejemplo 4



15

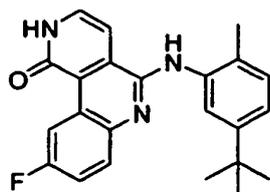
5-[(5-tert-Butil-2-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin- 1(2H)-ona;



Procedimiento D, Etapa 1: N-(5-tert-Butil-2-metilfenil)-1-cloro-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina

20 A una solución de 1,5-dicloro-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridina (Ejemplo 1, Etapa 5) (150 mg, 0,56 mmol) y 5-tert-butil-2-metilalanina (101 mg, 0,62 mmol) en DMA (2,8 ml) se añadió y NaHMDS (1 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol) a 0° C. Después de agitar durante 45 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado acuoso. La reacción se extrajo después con EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (100 % hexanos a 100 % EtOAc) proporcionó el compuesto del título.

25 RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 9,26 (s, 1H), 9,12 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), EMBR (ESI) calculado para C₂₃H₂₁ClFN₃ [M+H]⁺, 394,1; hallado 394,1.



Etapa 2: 5-[(5-tert-Butil-2-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin- 1(2H)-ona;

30 N-(5-tert-butil-2-metilfenil)-1-cloro-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina (110 mg, 0,28 mmol) se suspendió en THF (3,5 ml) y HCl 6 N (3,5 ml) y se calentó hasta 85 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se neutralizó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna en gel de sílice (100 % hexanos a 100 % EtOAc) proporcionó el compuesto del título.

RMN ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 12,21 (s(a), 1H) 9,45 (dd, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,67 (d, 1h) 7,42 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,21 (d, 1 H), 7,15 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), EMBR (ESI) calculado para C₂₃H₂₂FN₃O [M+H]⁺, 376,2; hallado 376,2.

Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

5

TABLA 1

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H) ⁺	Procedimiento
5		9-Fluoro-5-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;	Calculado: 314,2, Hallado: 314,2	A
6		5-[(2,2-Dimetilpropil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 300,2, Hallado: 300,1	A
7		5-[(2,6-Diclorobencil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 388,0, Hallado: 388,0	A
8		9-Fluoro-5-([(1R)-2-metil-1-(trifluorometil)propil]amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 354,1, Hallado: 354,1	B
9		5-[(2-Cloro-3,6-difluorofenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 376,1, Hallado: 376,0	C
10		9-Fluoro-5-([(1S)-1-(trifluorometil)propil]amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 340,1, Hallado: 340,1	B
11		9-Fluoro-5-([(1R)-1-(trifluorometil)propil]amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 340,1, Hallado: 340,1	B

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H)+.	Procedimiento
12		9-Fluoro-5- {[(trimetilsilil)metil]amino}be nzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)- ona	Calculado: 316,1, Hallado: 316,1	A
13		9-Fluoro-5-[(1-metilprop-2- en-1-il)amino]benzo[c]-2,6- naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 284,1, Hallado: 284,1	A
14		9-Fluoro-5-[(3,3,3-trifluoro- 2- hidroxipropil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona	Calculado: 342,1, Hallado: 342,0	A
15		5-[(2-Cloro-4,6- difluorofenil)amino]-9- fluorobenzo[c]-2,6- naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 376,1, Hallado: 376,0	C
16		9-Bromo-5-[[[(1S)-1- ciclopropil-2,2,2- trifluoroetil]amino]benzo[c]- 2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 412,3, Hallado: 412,0	B
17		9-Bromo-5-[[[(1R)-1- ciclopropil-2,2,2- trifluoroetil]amino]benzo[c]- 2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 412,3, Hallado: 412,0	B
18		9-Fluoro-5-[(1,3,5-trimeti- 1H-pirazol-4- il)amino]benzo[c]-2,6- naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 338,4, Hallado: 338,1	B

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H)+.	Procedimiento
19		5-[(1-Etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 352,4, Hallado: 352,1	B
20		5-[(5-Terc-butilisoxazol-4-il)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 353,4, Hallado: 353,1	B
21		5-[(2,6-Difluorofenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 342,1, Hallado: 342,1	C
22		9-Bromo-5-([(1S)-1-(trifluorometil)propil]amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 400,3, Hallado: 400,0	B
23		9-Fluoro-5-(metilamino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 244,1, Hallado: 244,1	A
24		5-[[2-(2,3-Difluorofenil)etil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 370,1, hallado, 370,1.	D
25		5-[[2-(2,5-Difluorofenil)etil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 370,1, hallado, 370,1.	D
26		5-[[2-(3,4-Difluorofenil)etil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 370,1, hallado, 370,1.	D

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H)+.	Procedimiento
27		9-Fluoro-5-{{2-(3,4,5-trifluorofenil)etil}amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 388,1, hallado, 388,1.	D
28		5-{{2-(3-Cloro-2-fluorofenil)etil}amino}-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 386,1, hallado, 386,1.	D
29		5-{{{1S}-1-(2,6-Diclorofenil)etil}amino}-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 402,1, hallado, 402,1.	D
30		5-{{{1R}-1-(2,6-Diclorofenil)etil}amino}-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 402,1, hallado, 402,1.	D
31		9-Bromo-5-{{{1R}-1-(2,6-diclorofenil)etil}amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 462,0, hallado, 462,0.	D
32		9-Bromo-5-{{{1S}-1-(2,6-diclorofenil)etil}amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 462,0, hallado, 462,0.	D
33		4-{{(9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino}metil}bencenosulfonamida	Calculado: 459,0, hallado, 459,0.	D
34		3,5-Dicloro-4-{{(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino}bencenosulfonamida	Calculado: 453,0, hallado, 452,9.	D

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H)+.	Procedimiento
35		5-[(2,6-Dicloro-4-(etil)fenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 434,0, hallado, 434,0.	D
36		4-[(9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-3,5-diclorobencenosulfonamida	Calculado: 512,9, hallado, 512,8.	D
37		9-Bromo-5-[(2-metil-1-naftil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 430,1, hallado, 430,0.	D
38		9-Bromo-5-[(2,6-diclorofenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 433,9, hallado, 433,9.	D
39		9-Fluoro-5-[(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 352,1, hallado, 352,1.	D
40		5-[(2-Cloro-6-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 354,1, hallado, 354,1.	D
41		9-Fluoro-5-[(2-metil-1-naftil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 370,1, hallado, 370,1.	D
42		5-[(2,6-Diclorofenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 374,0, hallado, 374,0.	D

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H)+.	Procedimiento
43		5-[(2-Terc-butilpiridin-4-il)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 363,2, hallado, 363,2.	D
44		3-[(9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbenzocitrilo	Calculado: 405,0, hallado, 405,0.	D
45		9-Bromo-5-[(2,5-dimetilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 394,1, hallado, 394,0.	D
46		3-[(9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-clorobenzocitrilo	Calculado: 425,0, hallado, 425,0.	D
47		5-[(3-terc-Butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 366,2, hallado, 366,2.	D
48		9-Fluoro-5-[(2-fenilpiridin-4-il)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 383,1, hallado, 383,1.	D
49		9-Bromo-5-[(2-cloro-5-metilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 414,0, hallado, 414,0.	D
50		5-[(4-bromo-5-terc-Butil-2-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 454,1, hallado, 454,1.	D

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H)+.	Procedimiento
51		9-Fluoro-5-[(5-isopropil-2-metilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 362,2, hallado, 362,2.	D
52		2-3-[[9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-clorofenil]-2-metilpropanonitrilo	Calculado: 467,0, hallado, 467,0.	D
53		9-Bromo-5-[(5-terc-butil-2-metilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 436,1, hallado, 436,1.	D
54		5-Anilino-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 306 1 hallado, 306,1.	D
55		9-Fluoro-5-[(5-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotien-6-il)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 410,1, hallado, 410,0.	D
56		5-[[2,4-dimetil-5-(metilsulfonyl)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 412,1, hallado, 412,1.	D
57		5-[(Ciclohexilmetil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 326,2, hallado, 326,2.	D

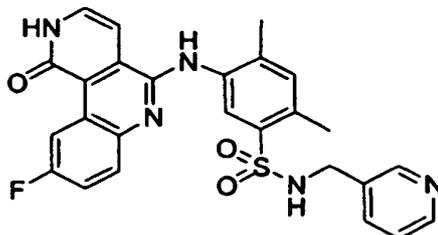
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H)+.	Procedimiento
58		9-Fluoro-5-((1R)-1-phenylethylamino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 334,1, hallado, 334,1.	D
59		5-((1-(2,6-Diclorofenil)etil)amino)9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 402,1, hallado, 402,0.	D
60		5-(benzilamino)-9-bromobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 380,0, hallado, 380,0.	D
61		9-bromo-5-((1R)-1-phenylethylamino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 394,1, hallado, 394,0.	D
62		9-bromo-5-((1S)-1-phenylethylamino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 394,1, hallado, 394,0.	D
63		9-Bromo-5-((1-(2,6-diclorofenil)etil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 462,0, hallado, 461,9.	D
64		9-Bromo-5-((2-phenylethyl)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 394,1, hallado, 394,0.	D
65		5-((2-Cloro-5-(metilsulfonyl)fenil)amino)9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 418,0, hallado, 418,0.	D

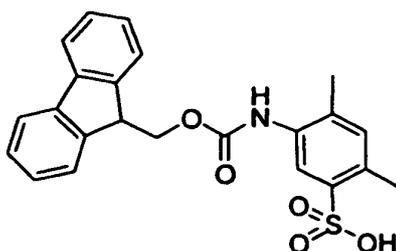
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H)+.	Procedimiento
66		9-Fluoro-5-[[2-fluoro-4-metil-5-(metilsulfonil)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 416,1, hallado, 416,1.	D
67		9-Fluoro-5-[[2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 402,1, hallado, 402,0.	D
68		5-[(5-Acetil-2-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 362,1, hallado 362,1	D
69		5-[(5-Acetil-2-clorofenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 382,1, hallado 382,1	D
70		9-Fluoro-2-[[5-(1-hidroxi-etil)-2-metilfenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 364,1, hallado 364,1	D
71		5-[[2-Cloro-5-(1-hidroxi-etil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 384,1, hallado 384,0	D
72		5-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(1-hidroxi-etil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 402,1, hallado 402,1	D

Ejemplo 73



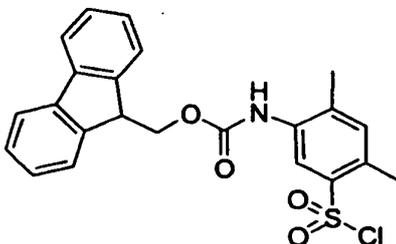
5-((9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-yl)amino)-2,4-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)benzenosulfonamida;



5 Etapa 1: Ácido 5-((9H-Fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino-2,4-dimetilbencenosulfónico

A una solución de la sal sódica de ácido 5-amino-2,4-dimetilbencenosulfónico (3,0 g, 13,4 mmol) en dioxano (37 ml) y agua (37 ml) se añadió NaHCO₃ (2,5 g, 29,6 mmol) y cloruro de 9-fluorenilmetil). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante la noche y después se inactivó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) tuvo como resultado en el compuesto del título.

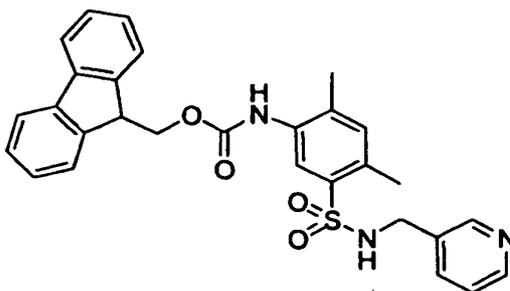
10 RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 8,92 (s(a), 1H), 7,86 (d, 1H) 7,72 (s(br), 2H), 7,56 (s, 1H) 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 2H) 6,92 (s, 1H) 4,34 (s (br), 1H) 4,23 (s (br), 1H) 3,12 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)..



Etapa 2: 9H-Fluoren-9-ilmetil [5-(clorosulfonil)-2,4-dimetilfenil]carbamat

15 A una solución de ácido 5-((9H-Fluoren-9-ilmetoxi)carbonil)amino-2,4-dimetilbencenosulfónico (5 g, 11,8 mmol) en DMF (5,9 ml) se añadió cloruro de tionilo (4,3 ml, 59,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se inactivó mediante la adición de agua. El precipitado incoloro se recogió después mediante filtración y se secó al vacío para dar 9H-Fluoren-9-ilmetil [5-(clorosulfonil)-2,4-dimetilfenil]carbamat en forma de un sólido incoloro.

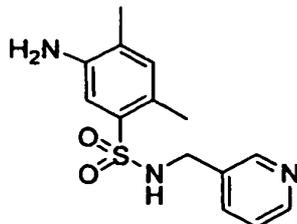
20 RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 8,92 (s(a), 1H), 7,86 (d, 1H) 7,72 (s(a), 2H), 7,56 (s, 1H) 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 2H) 6,92 (s, 1H) 4,39 (s (2H), 2,41 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).



Etapa 3: 9H-Fluoren-9-ilmetil(2,4-dimetil-5-[[piridin-3-ilmetil]amino]sulfonil)fenil)carbamato

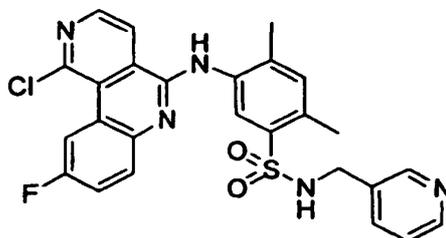
A una solución de 9H-Fluoren-9-ilmetil [5-(clorosulfonil)-2,4-dimetilfenil]carbamato (1,0 g, 2,3 mmol) en CH₂Cl₂ (23 ml) se añadió 1-piridin-3-ilmeranamina (0,46 ml, 4,5 mmol) y piridina (0,55 ml, 6,8 mmol). La solución amarillo brillante se agitó después a temperatura ambiente durante la noche y después se inactivó mediante la adición de una solución de NaHCO₃ sat. acuosa. La reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica extraída se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-5 % MeOH/DCM) tuvo como resultado en el compuesto del título.

RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 9,14 (s(a), 1H), 8,53 (dd, 1H), 8,36 (dd, 1H) 8,35 (s, 1H), 8,19 (s (a), 1H), 7,84 (d, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,41 (s (a), 1H), 4,27 (s (a), 1H), 3,95 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₂₉H₂₇N₃O₄S [M+H]⁺, 514,2; hallado 514,1.

Etapa 4: 5-Amino-2,4-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida

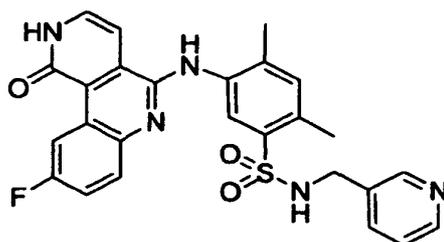
A una solución de 9H-Fluoren-9-ilmetil(2,4-dimetil-5-[[piridin-3-ilmetil]amino]sulfonil)fenil)carbamato (1,2 g, 2,3 mmol) in DMA (4,5 ml) se añadió piperidina (0,8 ml, 7,9 mmol). La reacción agitada a temperatura ambiente durante una hora se vertió después en un embudo de separación que contiene agua y EtOAc. La reacción se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-5 % MeOH/DCM) tuvo como resultado en el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 8,38 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,93 (s, 1H) 7,56 (d, 1H) 7,26 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,85 (s, 1H) 5,03 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,02 (s, 2H), LRMS (ESI) calculado para C₁₄H₁₇N₃O₂S [M+H]⁺, 292,1; hallado 292,1.

Etapa 5: 5-[(1-Cloro-9-fluorobenzo[h]isoquinolin-5-il)amino]-2,4-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida

A una solución de 5-Amino-2,4-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida (300 mg, 1,0 mmol) y 1,5-dicloro-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridina (Ejemplo 1, Etapa 5) (250 mg, 0,94 mmol) en THF (4,7 ml) a 0 °C se añadió NaHMDS (2,8 ml, 1 M en THF, 2,8 mmol). La solución rojo oscuro se agitó a 0 °C durante diez minutos y después se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ sat. acuosa. La reacción se extrajo con etOAc y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-5 % MeOH/DCM) tuvo como resultado en el compuesto del título.

RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 9,39 (s, 1H), 9,13 (dd, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,47 - 7,59 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), LRMS (ESI) calculado C₂₆H₂₁ClFN₅O₂S [M+H]⁺, 522,1; hallado 522,1

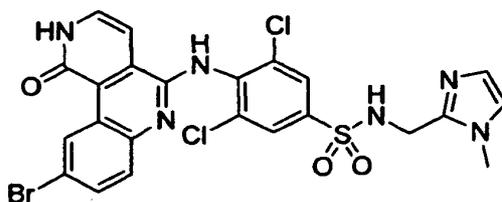


Etapa 6: 5-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-2,4-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida

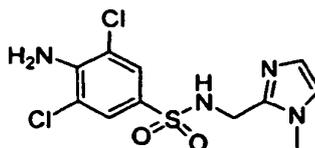
Una solución de 5-[(1-Cloro-9-fluorobenzo[h]isoquinolin-5-il)amino]-2,4-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida (240 mg, 0,46 mmol) en THF (2,5 ml) y HCl 6N (2,5 ml) se calentó hasta 50° C durante 12 horas. La reacción se enfrió después hasta la TA y se inactivó con solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La mezcla se extrajo con 3:1 de CHCl₃:iPrOH y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0 a 10 % iPrOH/CHCl₃) tuvo como resultado en el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 9,46 (dd, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,22 (s(a), 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 3H), 4,05 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₂₆H₂₂FN₅O₃S [M+H]⁺, 504,2; hallado 504,1

Ejemplo 74



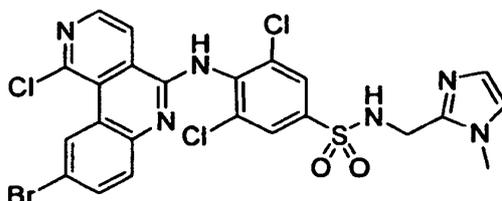
15 4-[(9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-3,5-dicloro-N-[(1H-metil-1H-imidazol-2il)metil]bencenosulfonamida



Etapa 1: 4-amino-3,5-dicloro-N-[(1-metil-1H-imidazol-2il)metil]bencenosulfonamida

El ácido 4-amino-3,5-diclorobencenosulfónico (3,0 g, 12,4 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (18 ml) y DMF (0,3 ml). La reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante cuatro horas. La reacción se enfrió después y se eliminó el exceso de cloruro de tionilo al vacío mediante azeotropismo con tolueno tres veces para dar el cloruro de sulfonilo. A una solución del cloruro de sulfonilo sin purificar (1,1,0 g, 3,84 mmol) en diclorometano (7,7 ml) se añadió piridina (0,9 ml, 11,5 mmol) y 1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanamina (1,3 g, 11,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó mediante la adición de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La mezcla se extrajo con etOAc y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) tuvo como resultado en el compuesto del título.

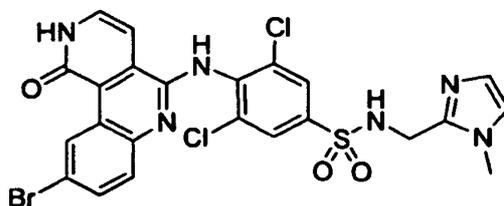
RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 7,91 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₁₁H₁₂Cl₂N₄O₂S [M+H]⁺, 335,0; hallado 335,0.



Etapa 2: 4-[(9-Bromo-1-clorobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-3,5-dicloro-N-[(1H-metil-1H-imidazol-2il)metil]bencenosulfonamida

A una solución de 9-bromo-1,5-diclorobenzo[c]-2,6-naftiridina (100 mg, 0,31 mmol) (Ejemplo 1, Etapa 5) y 4-amino-3,5-dicloro-N-[(1-metil-1H-imidazol-2il)metil]bencenosulfonamida (123 mg, 0,37 mmol) en DMA (1,2 ml) se añadió NaHMDS (0,7 ml, 1 M en THF, 0,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante diez minutos y después se calentó en el microondas hasta 100 °C durante 15 minutos. La reacción se inactivó después mediante la

adición de una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) tuvo como resultado en el compuesto del título. EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrCl}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 624,9; hallado 624,9.



5

Etapa 3: 4-((9-Bromo-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-3,5-dicloro-N-[(1H-metil-1H-imidazol-2il)metil]bencenosulfonamida

4-((9-Bromo-1-clorobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-3,5-dicloro-N-[(1H-metil-1H-imidazol-2il)metil]bencenosulfonamida (190 mg, 0,3 mmol) se disolvió en THF (3,8 ml) y HCl 6N (3,8 ml) y se calentó hasta 85°C . Tras 2,5 horas, la reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición de una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) tuvo como resultado en el compuesto del título.

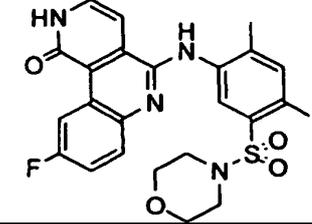
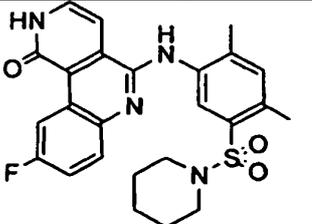
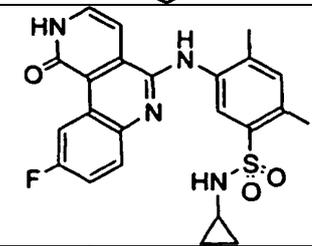
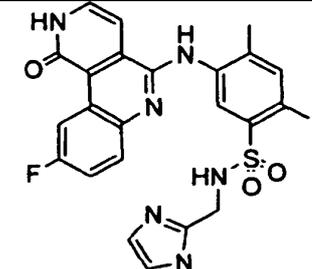
EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrCl}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 607,0; hallado 609,9.

15 Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

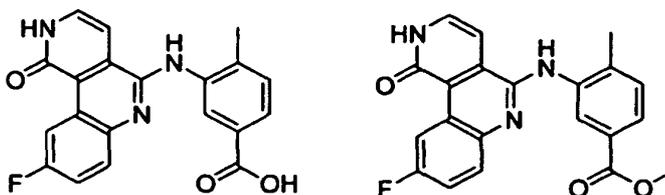
TABLA 2

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H) ⁺
75		3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-isobutilbencenosulfonamida	Calculado: 509,1, hallado, 509,0.
76		3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bencenosulfonamida	Calculado: 550,1, hallado, 550,0.
77		3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il) metil]bencenosulfonamida	Calculado: 547,1, hallado, 547,1.
78		3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-[(2R)-2-hidroxiopropil]bencenosulfonamida	Calculado: 511,0, hallado, 511,0.
79		5-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-2,4-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida	Calculado: 504,2, hallado, 504,1.

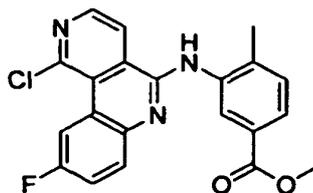
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H)+.
80		5-([2,4-Dimetil-5-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]amino) -9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 483,2, hallado, 483,1.
81		5-([2,4-Dimetil-5-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]amino) -9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 481,2, hallado, 481,1.
82		N-Ciclopropil-5-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-yl)amino]-2,4-dimetilbencenosulfonamida	Calculado: 453,1, hallado, 453,1.
83		5-([(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-2,4-dimetil-N-[(1H-metil-1H-imidazol-2-il)metil]bencenosulfonamida	Calculado: 507,2, hallado, 507,1.

Ejemplos 84 y 85



- 5 Ácido 3-([(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbenzoico y 3-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbenzoato de metilo



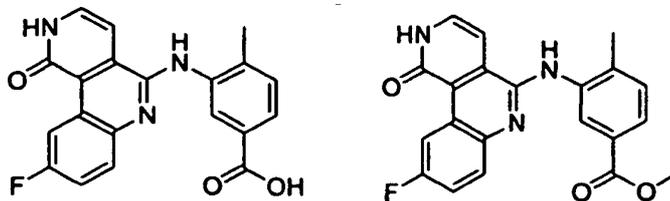
Etapa 1: 3-([(1-cloro-9-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbenzoato de metilo

- 10 A una solución de 1,5-dicloro-9-diclorobenzo[c]-2,6-naftiridina (Ejemplo 1, Etapa 5) (500 mg, 1,87 mmol) y 3-amino-4-metilbenzoato de metilo (340 mg, 2,06 mmol) en THF (9,3 ml) se añadió terc-butóxido sódico (396 mg, 4,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante diez minutos y después se inactivó mediante la adición de una

solución de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (30 % EtOAc/heptano) tuvo como resultado en el compuesto del título.

EMBR (ESI) calculado para C₂₁H₁₅ClFN₃O₂ [M+H]⁺, 396,1; hallado 396,1.

5



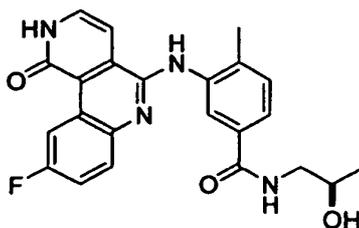
Etapa 2: Ácido 3-((9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-4-metilbenzoico y 3-((9-fluoro-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-4-metilbenzoato de metilo

3-((1-cloro-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-4-metilbenzoato de metilo (115 mg, 0,29 mmol) se suspendió en THF (3,6 ml) y HCl 6N (3,6 ml) y se calentó hasta 85 ° C. Tras 3 horas, la reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La purificación mediante HPLC de fase inversa dio ambos compuestos del título. Para el ácido carboxílico:

EMBR (ESI) calculado para (C₂₀H₁₄FN₃O₃) [M+H]⁺, 364,1; hallado 364,1. Para el éster: RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 9,46 (d, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 2H), 7,41 - 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₂₁H₁₆FN₃O₃ [M+H]⁺, 378,1; hallado 378,1.

15

Ejemplo 86



3-((9-fluoro-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-N-((2R)-2-hidroxipropil)-4-metilbenzamida

Etapa 1: A una solución de Ácido 3-((9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-4-metilbenzoico (Ejemplo 1, Etapa 5) (25 mg, 0,07 mmol) y (2R)-1-aminopropan-2-ol (8 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,7 ml) se añadió BOP (91 mg, 0,21 mmol) y base de Hunig (0,4 ml, 0,21 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C y la reacción se agitó durante 18 horas y después se inactivó mediante la adición de una solución de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-10 % MeOH/CH₂Cl₂) tuvo como resultado en el compuesto del título.

25

RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 12,21 (s, 1H), 9,45 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,33 - 7,35 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,17 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,01 (d, 3H), EMBR (ESI) calculado para (C₂₃H₂₁FN₄O₃) [M+H]⁺, 421,2; hallado 421,2.

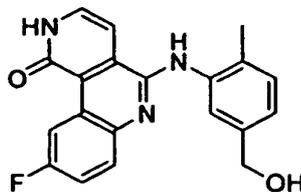
Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos y procedimientos generales anteriores.

30

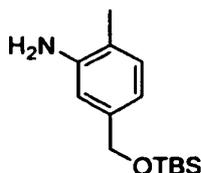
TABLA 3

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H) ⁺ .
87		3-((9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihydrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-4-metil-N-(morfolin-2-ilmetil)benzamida	Calculado: 462,2, hallado 462,2

Ejemplo 88



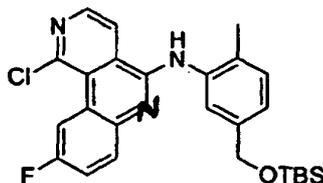
9-Fluoro-5-([5-(hidroximetil)-2-metilfenil]amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona



5 Etapa 1: 5-([5-(tert-Butil(dimetil)silil)oxi]metil)-2-metilfenilamina

A una solución de (3-amino-4-metilfenil)metanol (1,0 g, 7,3 mmol) en DMF (7,3 ml) se añadió terc-butildimetilclorosilano (1,2 g, 8,1 mmol) e imidazol (0,65 g, 9,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se vertió después en un embudo de separación con agua y EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-40 % EtOAc/heptano) tuvo como resultado en el compuesto del título.

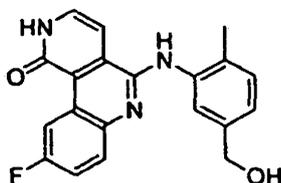
10 RMN de 1H (600 MHz, CD_6SO) δ 6,80 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,35 (dd, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H), EMBR (ESI) calculado para ($C_{14}H_{25}NOSi$) $[M+H]^+$, 252,2; hallado 252,2.



15 Etapa 2: N-[5-([5-(tert-Butil(dimetil)silil)oxi]metil)-2-metilfenil]-1-cloro-9-fluorobenzo[c]-naftiridin 5-amina

A una solución de 1,5-dicloro-9-diclorobenzo[c]-2,6-naftiridina (Ejemplo 1, Etapa 5) (150 mg, 0,56 mmol) y 5-([5-(tert-Butil(dimetil)silil)oxi]metil)-2-metilfenilamina (155 mg, 0,62 mmol) en THF (9,3 ml) se añadió terc-butóxido sódico (65 mg, 0,67 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 30 minutos y después se inactivó mediante la adición de una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-50 % EtOAc/heptano) tuvo como resultado en el compuesto del título.

20 RMN de 1H (600 MHz, CD_6SO) δ 9,26 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 6H), EMBR (ESI) calculado para ($C_{27}H_{30}ClFN_2OSi$) $[M+H]^+$, 482,2; hallado 482,2.



25 Etapa 3: 9-Fluoro-5-([5-(hidroximetil)-2-metilfenil]amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

N-[5-([5-(tert-Butil(dimetil)silil)oxi]metil)-2-metilfenil]-1-cloro-9-fluorobenzo[c]-naftiridin 5-amina (25 mg, 0,05 mmol) se suspendió en THF (0,6 ml) y HCl 6N (0,6 ml) y se calentó hasta 85 °C. Tras 3 horas, la reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición de una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-50 % EtOAc/heptano) tuvo como resultado en el compuesto del título.

30 RMN de 1H (600 MHz, CD_6SO) δ 12,18 (s, 1H), 9,44 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H); 7,67 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,13 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 2,09 (s, 3H), EMBR (ESI) calculado para ($C_{27}H_{31}FN_2O_2Si$) $[M+H]^+$, 350,1; hallado 350,1.

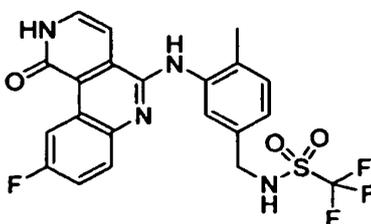
Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en

los ejemplos y procedimientos generales anteriores.

TABLA 4

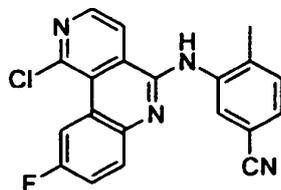
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H) ⁺
89		9-Bromo-5-([5-(hidroximetil)-2-metilfenil]amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 410,1, hallado 410,0
90		5-([2-Cloro-4-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 388,1, hallado 388,0
91		5-([2-Cloro-fluoro-5-[5-(hidroximetil)-2-furil]fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 436,1, hallado 436,1

Ejemplo 92



5

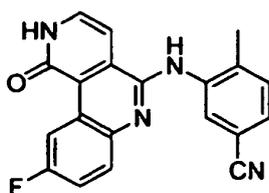
1,1,1-Trifluoro-N-(3-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobencoc]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-4-metilbencil)metanosulfonamida



Etapa 1: 3-[(1-Cloro-9-fluorobenzo[h]isoquinolin-5-il)amino]-4-metilbenzonitrilo

10 A una solución de 1,5-dicloro-9-diclorobenzo[c]-2,6-naftiridina (Ejemplo 1, Etapa 5) (250 mg, 0,94 mmol) y 3-amino-4-metilbenzonitrilo (136 mg, 1,03 mmol) en THF (9,3 ml) a 0 °C se añadió NaHMDS (1,8 ml, 1 M en THF, 1,80 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se inactivó mediante la adición de una solución de NaHCO₃ acuoso saturado. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó al vacío. RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 9,40 (s, 1H), 9,15 (dd, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,50-7,58 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₁₂ClF₂N₄ [M+H]⁺, 363,1; hallado 363,1.

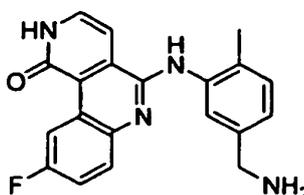
15



Etapa 2: 3-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbenzonitrilo

3-[(1-Cloro-9-fluorobenzo[h]isoquinolin-5-il)amino]-4-metilbenzonitrilo (135 mg, 0,37 mmol) se suspendió en THF (4,7 ml) y HCl 6N (4,7 ml) y se calentó hasta 85° C. Tras 90 minutos, la reacción se enfrió y se inactivó mediante la adición de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. El sólido precipitado se recogió después mediante filtración y se lavó con EtOAc, para dar el compuesto del título.

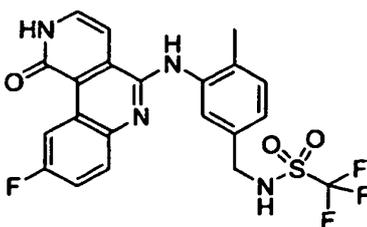
RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 12,26 (d, 1H), 9,46 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 2,22 (s, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₁₃FN₄O [M+H]⁺, 345,1; hallado 345,1.



Etapa 3: 5-[(5-aminometil)-2-metilfenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

A una solución de 3-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbenzonitrilo (40 mg, 0,12 mmol) en THF (1,1 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio aluminio (0,4 ml, 1 M, 0,40 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y después se inactivó mediante la adición de 0,02 ml de agua, después 0,02 ml de NaOH acuoso al 10 % y, por último, 0,05 ml de agua. Después, la mezcla se vertió en un embudo separador con agua y EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-10 % MeOH/CH₂Cl₂ (con NH₄OH al 1 %)) dio el compuesto del título.

RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 9,45 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, 1 H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,30 (s (a), 2H), 2,09 (s, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₁₇FN₄O [M+H]⁺, 349,1; hallado 349,1,.

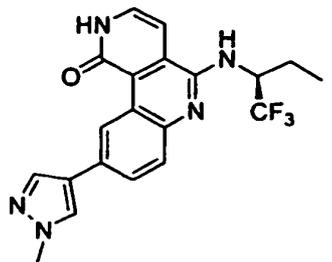


Etapa 4: 1,1,1-Trifluoro-N-{3-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbencil}metanosulfonamida

A una solución de 5-[(5-aminometil)-2-metilfenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (35 mg, 0,10 mmol) en THF (1,0 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (0,03 ml, 0,20 mmol) y cloruro de trifluorometanosulfonilo (0,01 ml, 0,11 mmol). La de reacción se agitó durante 1 hora y después se inactivó mediante la adición de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con EtOAc/agua y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (010 % MeOH/CH₂Cl₂) tuvo como resultado en el compuesto del título.

RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 12,21 (d, 1H), 9,92 (s, 1H), 9,45 (dd, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₂₁H₁₆F₄N₄O₃ [M+H]⁺, 481,1; hallado 481,0.

Ejemplo 93

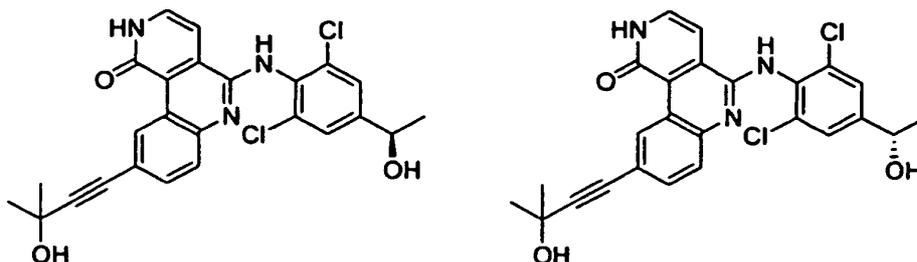


9-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-[[1-(1S)-1-(trifluorometil)propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

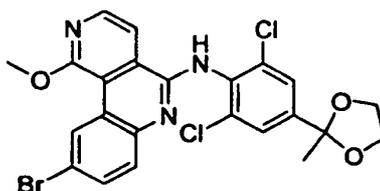
Procedimiento E: Procedimiento general para acoplamiento de Suzuki:

- 5 A una solución de 9-bromo-5-[[1-(1S)-1-(trifluorometil)propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (Ejemplo 22) (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml) se añadió cloruro de litio (32 mg, 0,75 mmol), éster pinacol de ácido 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1H-pirazol-1-metilpirazole-4-borónico (52 mg, 0,25 mmol), y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (43 mg, 0,04 mmol). La solución se desgasificó mediante burbujas de nitrógeno a través del vaso, que después se selló y calentó en el microondas durante 1 hora a 130 °C. La mezcla de reacción se filtró y purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título.
- 10 RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 12,1 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (1, 1H), 7,75, (dd, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,35 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,90 (q, 2H), 0,9 (t, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₁₉F₃N₅O [M+H]⁺, 402,2; hallado 402,1.

Ejemplos 94 y 95

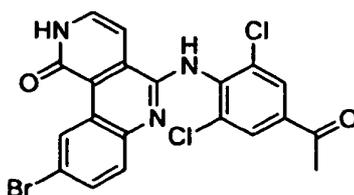


- 15 5-((2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxiethyl]fenil)amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona y 5-((2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxiethyl]fenil)amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona



Etapa 1: 9-Bromo-N-[2,6-dicloro-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]-1-metoxibenzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina

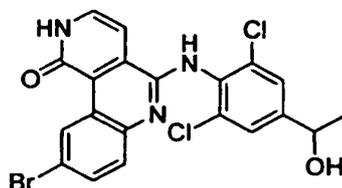
- 20 A una solución de 9-bromo-1,5-diclorobenzo[c]-2,6-naftiridina (Ejemplo 3, Etapa 3) (3,0 g, 9,15 mmol) en THF (40 ml) se añadió 2,6-dicloro-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)anilina (ejemplo 144 y 145, Etapa 1) (2,27 g, 9,15 mmol), seguido de terc-butóxido sódico (2,64 g, 27,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió y se extrajo con EtOAc y agua. Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100 % hexanos a 100 % EtOAc) proporcionó el producto deseado. El residuo se disolvió en metanol (40 ml), seguido de la adición de metóxido sódico al 25 % en metanol (9 ml) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 45 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl al 10 %. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, para dar el producto del título.
- 25 EMBR (ESI) calculado para C₂₃H₁₉BrCl₂N₃O₃ [M+H]⁺, 534,0; hallado 533,9.
- 30



Etapa 2: 5-[(4-Acetil-2,6-diclorofenil)amino]-9-bromobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

A una solución de 9-Bromo-N-[2,6-dicloro-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]-1-metoxibenzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina (1,40 g, 2,62 mmol) en THF (24 ml) se añadió HCl 6N (8 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 45 minutos. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se neutralizó con NaHCO₃ sat. La mezcla se extrajo con una mezcla de 1:3 iPrOH/CHCl₃. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, para dar el compuesto del título.

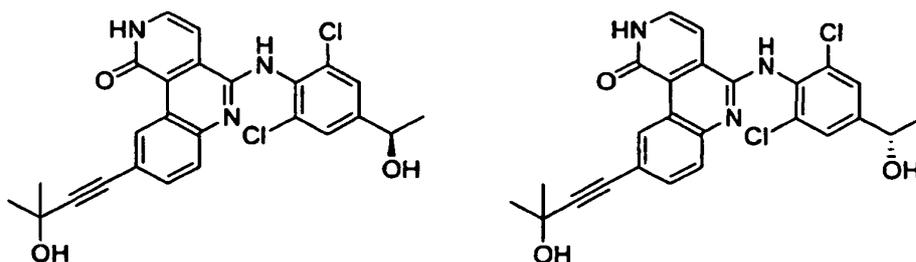
EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₁₃BrCl₂N₃O₂ [M+H]⁺, 475,9; hallado 475,9.



Etapa 3: 9-Bromo-5-[(2,6-dicloro-4-(1-hidroxietil)fenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

A una solución de 5-[(4-Acetil-2,6-diclorofenil)amino]-9-bromobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (700 mg, 1,47 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (444 mg, 11,7 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La solución se extrajo con EtOAc y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando el material bruto. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100 % CH₂Cl₂ a 70 % CH₂Cl₂/30 % MeOH) dio el compuesto del título.

EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₁₄BrCl₂N₃O₂ [M+H]⁺, 477,9; hallado 477,9.

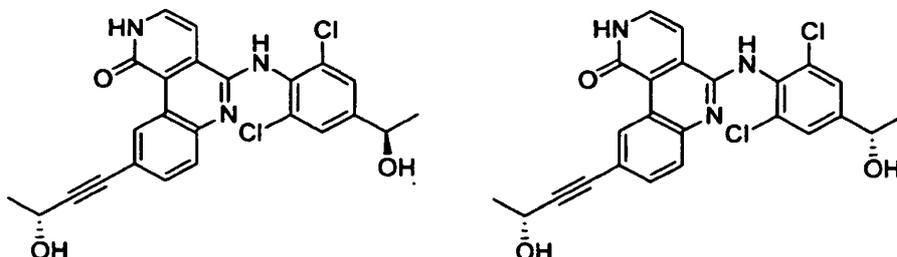


Etapa 4: 5-[(2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil)amino]-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona y 5-[(2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]fenil)amino]-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

A una solución de 9-Bromo-5-[(2,6-dicloro-4-(1-hidroxietil)fenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (292 mg, 0,61 mmol) en DMF (3 ml) se añadió trietilamina (0,255 ml, 1,83 mmol), yoduro de cobre (23 mg, 0,12 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (70 mg, 0,06 mmol) y 2-metil-3-butin-2-ol (0,179 ml, 1,83 mmol). La solución se desgasificó mediante burbujas de nitrógeno y se calentó hasta 65 °C durante 14 horas. La solución se diluyó con etOAc y se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación con cromatografía en columna en gel de sílice (100 % CH₂Cl₂ a 70 % CH₂Cl₂/30 % MeOH) dio 5-[(2,6-Dicloro-4-(1hidroxietil)fenil)amino]-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona, como mezcla de enantiómeros. Los enantiómeros se separaron en una columna Chiral Technology AD 2x25 cm a 12 ml/min usando iPrOH/ Heptano a 1:1 en un ciclo de 25 minutos. El primer enantiómero tiene un tiempo de retención de 7,57 min y el segundo enantiómero tiene un tiempo de retención de 15,74 min. Para ambos enantiómeros:

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 9,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,12 (d, 3 H), EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 482,1; hallado 482,1.

Ejemplos 96 y 97

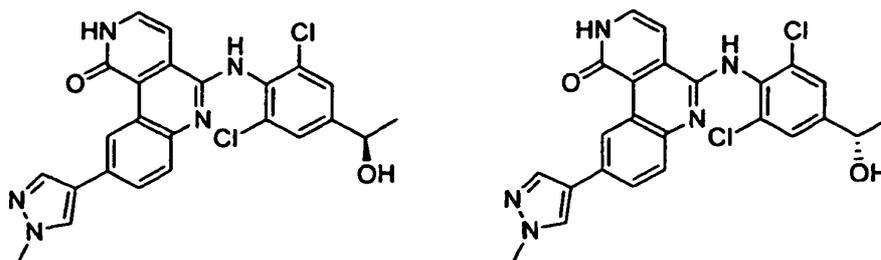


- 5 5-((2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxietyl]fenil)amino)-9-((3R)-3-hidroxi-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona y 5-((2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxietyl]fenil)amino)-9-((3R)-3-hidroxi-but-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

Etapa 1: Los compuestos del título se sintetizaron siguiendo el procedimiento de los ejemplos 94 y 95, etapas 4 usando 9-Bromo-5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxietyl)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona y (2R)-but-3-in-2-ol como materiales de partida. Los diaestereómeros se separaron en una columna Chiralpak AD usando 1:1 de IPA/ heptano a 1 ml/inyección durante 25 minutos.

- 10 Para ambos diastereómeros: RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 9,80 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,30 (d, 1 H), 4,84 (m, 1H) 4,65 (m, 1H), 1,50 (t, 6H), EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 468,1; hallado 468,1.

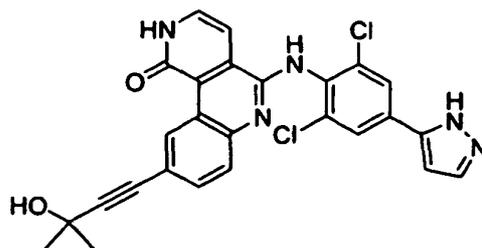
Ejemplos 98 y 99



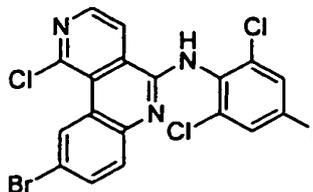
- 15 5-((2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxietyl]fenil)amino)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona y 5-((2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxietyl]fenil)amino)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il) benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

Etapa 1: A una solución de 99-bromo-5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxietyl)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin(2H)-ona (Ejemplos 94 y 95, Etapa 3) (300 mg, 0,63 mmol) en DMF (3 ml) se añadió carbonato sódico (0,3 ml, 2 M) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (208 mg, 1,00 mmol), seguido de tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (145 mg, 0,13 mmol). La solución se desgasificó mediante burbujas de nitrógeno durante 5 minutos. El vaso de reacción se selló y se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con 3:1 (CHCl_3 / iPrOH) y agua. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación con cromatografía en columna en gel de sílice (100 % CH_2Cl_2 a 70 % CH_2Cl_2 /30 % MeOH) dio 5-((2,6-Dicloro-4-(1-hidroxietyl)fenil)amino)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona como racematos. Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AD 10 mm x 250 mm con 40 % de iPrOH/60 % Heptano con un caudal de 10 ml/min en un recorrido de 25 minutos. El primer enantiómero tiene un tiempo de retención de 8,47 min y el segundo enantiómero tiene un tiempo de retención de 11,68 min. Para ambos enantiómeros: EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 480,1; hallado 480,1.

Ejemplo 100

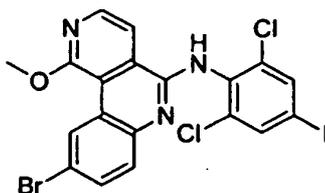


- 30 5-((2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona



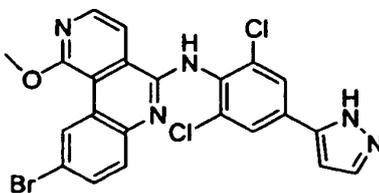
Etapa 1: 9-Bromo-1-cloro-N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)benzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina

5 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento en (Ejemplo 3, Procedimiento C, Etapa 4) usando 9-bromo-1,5-diclorobenzo[c]-2,6-naftiridina y 2,6-dicloro-4-yodoanilina como materiales de partida.



Etapa 2: 9-Bromo-N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)-1-metoxibenzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina

10 A una solución de 9-Bromo-1-cloro-N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)benzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina (1,56 g, 2,69 mmol) en metanol (30 ml) se añadió metóxido sódico (10 ml, 25 % en metanol) y se calentó la reacción hasta 100° C durante 45 minutos. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron unas gotas de agua para inactivar la reacción. La capa orgánica se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se pasó a la siguiente etapa sin purificación, EMBR (APCI) calculado para C₁₉H₁₁BrCl₂IN₃O [M+H]⁺, 573,8; hallado 573,8.

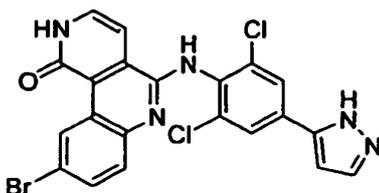


15

Etapa 3: 9-Bromo-N-[2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]-1-metoxibenzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina

20 A una solución de 9-Bromo-N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)-1-metoxibenzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina (500 mg, 0,87 mmol) en DMF (20 ml) se añadió ácido 1H-pirazol-5-ilborónico (107 mg, 0,96 mmol), aducto PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (142 mg, 0,17 mmol) y carbonato sódico (0,87 ml, 1,74 mmol, 2M en agua). La solución se calentó hasta 100 °C en el microondas en un tubo sellado durante 45 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo:THF (2:1) y se extrajo con agua, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con THF en hexanos (10-50 %), dando el compuesto del título. EMBR (ESI) calculado para C₂₂H₁₅BrCl₂N₅O [M+H]⁺, 513,9; hallado 514,0.

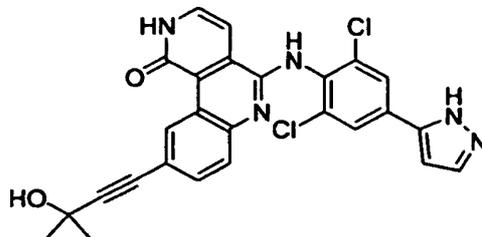
25



Etapa 4: 9-Bromo-5-[[2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

30 A una pasta de 9-Bromo-N-[2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]-1-metoxibenzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina (800 mg, 1,55 mmol) en dicloroetano (15 ml) se añadió tribromuro de boro (10,9 ml, 10,87 mmol, 1M en diclorometano). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 45 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción

se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con THF en hexanos (0-50 %), dando el compuesto del título. EMBR (ESI) calculado para $C_{21}H_{13}BrCl_2N_5O$ $[M+H]^+$, 499,9; hallado 499,9.

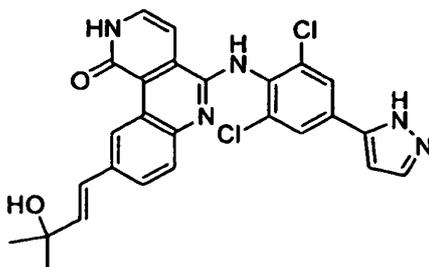


5 Etapa 5: 5-((2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

Una solución de 9-Bromo-5-[[2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (125 mg, 0,25 mmol) en DMF (3 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadieron trietilamina (0,07 ml, 0,50 mmol), 2-metilbut-3in-2-ol (42,0 mg, 0,499 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (28,8 mg, 0,025 mmol) y yoduro de cobre (I) (9,50 mg, 0,050 mmol) y la reacción se calentó hasta $75^\circ C$ durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título.

15 EMBR (ESI) calculado para $CC_{26}H_{20}Cl_2N_5O_2[M+H]^+$, 504,1; hallado 504,1

Ejemplo 101

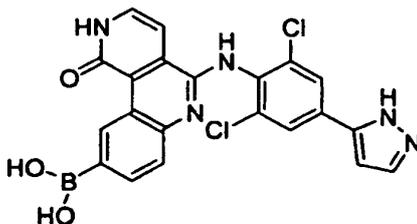


5-((2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)amino)-9-((1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-(2H)-ona

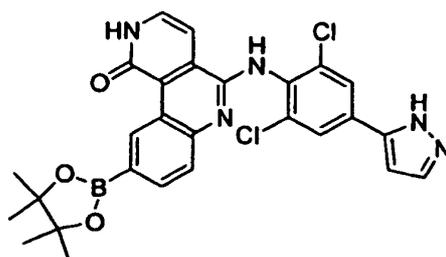
20 Etapa 1: A una solución de 9-bromo-5-[[2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin1(2H)-ona (Ejemplo 100, Etapa 4) (125 mg, 0,25 mmol) en THF (4 ml) se añadió ácido [(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il]borónico (65 mg, 0,45 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (58 mg, 0,05 mmol) y carbonato sódico (0,125 ml, 0,25 mmol, 2M en agua). La reacción se calentó hasta $80^\circ C$ durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF y metanol, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título.

25 RMN de 1H (500 MHz, DMSO- D_6) δ 13,15 (bs, 1H), 12,19 (bs, 1H), 9,71 (bs, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 1,28(s, 6H), LRMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{22}Cl_2N_5O_2$ $[M+H]^+$, 506,1; hallado 506,1

Ejemplo 102



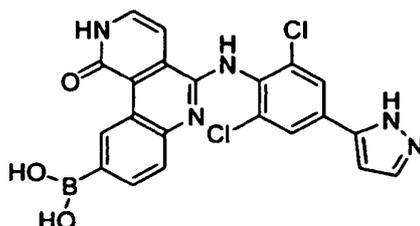
30 Ácido (5-[[2,6'-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-yl)borónico



Etapa 1: 5-((2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil)amino)-9(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[c]2,6-naftiridin-1(2H)-ona

5 A una solución de 9-bromo-5-[[2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (Ejemplo 100, Etapa 4) (320 mg, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió triciclohexilfosfina (72 mg, 0,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (117 mg, 0,13 mmol), acetato potásico (313 mg, 3,19 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (519 mg, 2,04 mmol). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos (0-50 %), seguido de THF en hexanos (30-60 &), dando el compuesto del título.

EMBR (ESI) calculado para C₂₇H₂₅BCl₂N₅O₃ [M+H]⁺, 548,1; hallado 548,1.

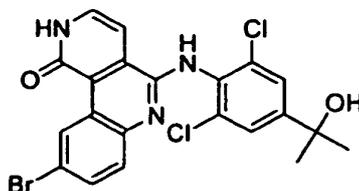


Etapa 2: Ácido (5-[[2,6'-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-yl)borónico

15 A una solución de 5-[[2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (175 mg, 0,32 mmol) en metanol (3 ml) se añadió hidrogenofluoruro potásico (0,40 ml, 1,79 mmol, 4,5 M en agua). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en THF (3 ml) y a esto se añadió agua (0,2 ml) y TFA (0,49 ml, 6,38 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF y metanol, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título.

EMBR (ESI) calculado para C₂₁H₁₅BCl₂N₅O₃ [M+H]⁺, 466,1; hallado 466,0.

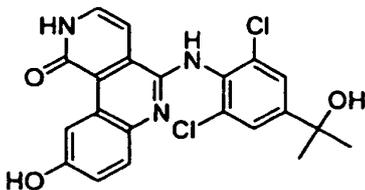
Ejemplo 103



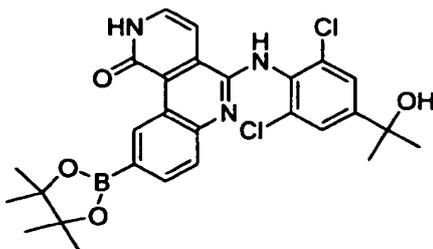
9-Bromo-5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

25 Etapa 1: A una solución de 5-[[4-acetil-2,6-diclorofenil]amino]-9-bromobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (Ejemplos 94 y 95, Etapa 2) (109 mg, 0,23 mmol) en THF (3 ml) a -10 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió bromuro de metilo magnesio (0,61 ml, 3,0 M in THF/tolueno). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora manteniendo la temperatura entre -5° C -0° C. Después de dejar calentar hasta la temperatura ambiente, la solución se inactivó con agua y se diluyó con 1:3 iPrOH/CHCl₃ y se neutralizó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano, dando el compuesto del título.

EMBR (ESI) calculado para C₂₁H₁₇BrCl₂N₃O₂ [M+H]⁺, 491,9; hallado 491,9.

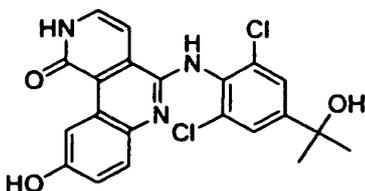
Ejemplo 104

5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-9-hidroxi-benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona



- 5 Etapa 1: 5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 102, Etapa 1 usando 9-Bromo-5-([2-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona como material de partida.



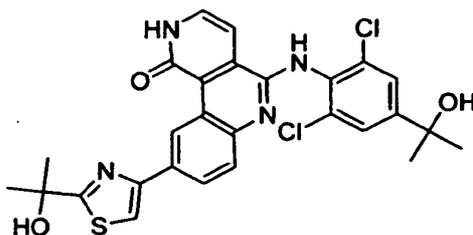
10

Etapa 2: 5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-9-hidroxi-benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

15 A una solución de 5-([2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (68 mg, 0,126 mmol) en metanol (1 ml) se añadió hidrogenofluoruro potásico (0,157 ml, 0,705 mmol, 4,5 M en agua). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se combinó con acetona caliente, se filtró y se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en una mezcla de acetonitrilo (1 ml) y THF (0,25 ml) se añadió hidróxido de litio (1 mg, ,458 mmol) y agua (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con cloruro amónico saturado. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano, dando el compuesto del título.

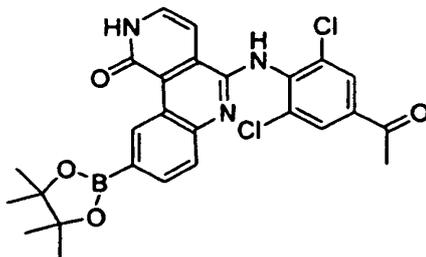
20

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 1,58 (s, 6H), EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 430,1; hallado 430,0.

Ejemplo 105

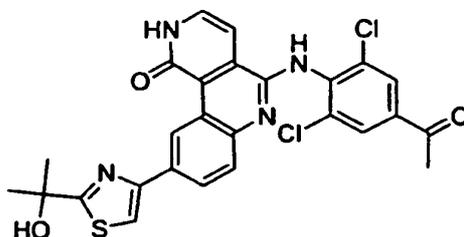
25

5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-9-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]-benzo [c]2,6-naftiridin-1(2H)-ona



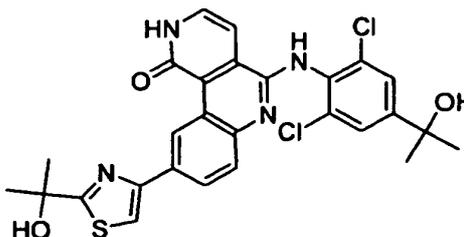
Etapa 1: 5-[(4-Acetil-2,6-diclorofenil)amino]-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del (Ejemplo 102, Etapa 1) usando 5-[(4-acetil-2,6-diclorofenil)amino]-9-bromobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano como materiales de partida.



Etapa 2: 5-[(4-Acetil-2,6-diclorofenil)amino]-9-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

- 10 A una solución de 5-[(4-acetil-2,6-diclorofenil)amino]-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo [c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (135 mg, 0,26 mmol) en THF (4 ml) se añadió 2-(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)propan-2-ol (114 mg, 0,52 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (60 mg, 0,05 mmol) y carbonato sódico (0,129 ml, 0,26mmol, 2M en agua). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título.
- 15 EMBR (ESI) calculado para C₂₆H₂₁Cl₂N₄O₃S [M+H]⁺, 539,1; hallado 539,0

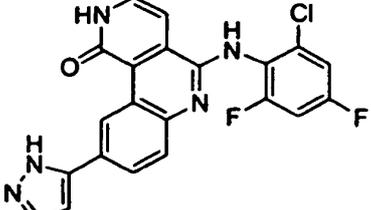
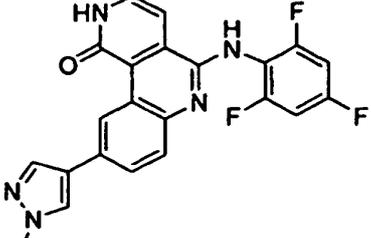
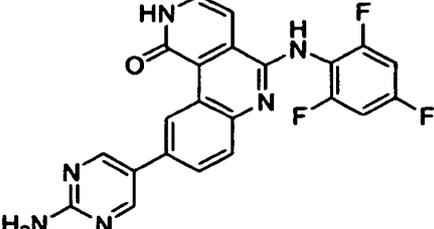
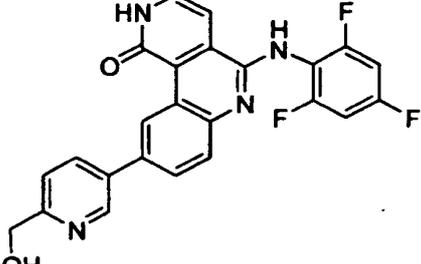
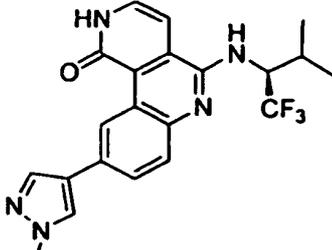
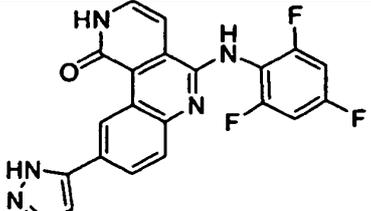


Etapa 2: 5-[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]benzo [c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

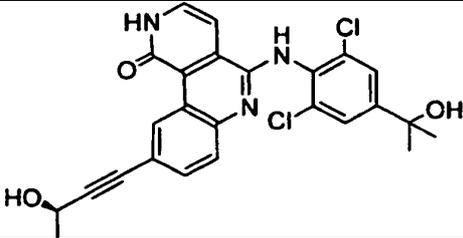
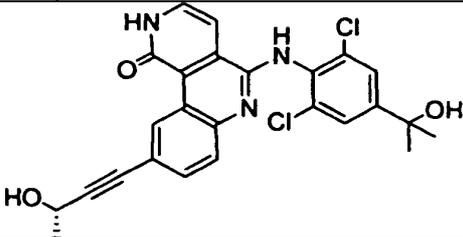
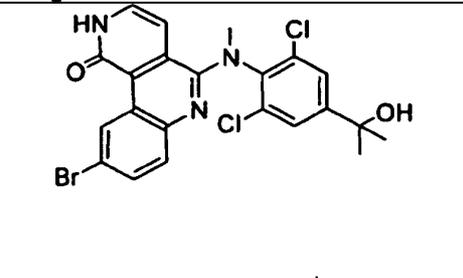
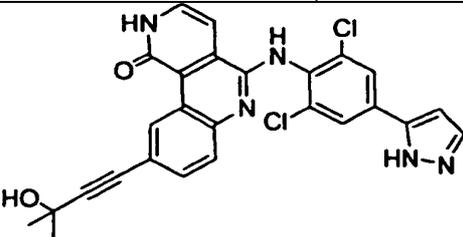
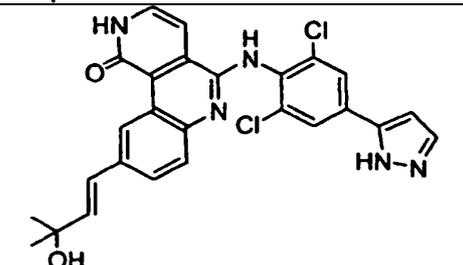
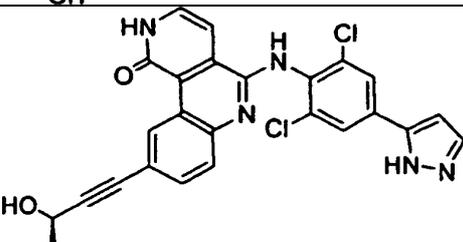
- 20 Una solución de 5-[(4-acetil-2,6-diclorofenil)amino]-9-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]benzo[c]2,6-naftiridin-1(2H)-ona (75 mg, 0,14 mmol) en THF (2 ml) se enfrió hasta -10 °C y se añadió bromuro de metilmagnesio (0,79 ml, 1,11 M 1,4 M en tolueno/THF). La reacción se agitó rápidamente manteniendo la temperatura entre -5 y 0 ° C durante 1 hora. Después de calentar hasta la temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo / THF (1:3), y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano seguido de HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título.
- 25 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃SO) δ 10,38 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,77 (m, 5H), 7,33 (m, 1H), 1,69 (s, 6H), 1,61 (s, 6H), EMBR (ESI) calculado para C₂₇H₂₅Cl₂N₄O₃S [M+H]⁺, 555,1; hallado 555,0.

- 30 Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

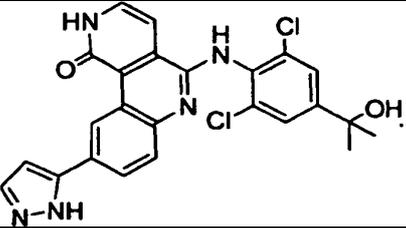
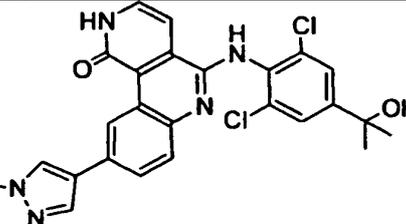
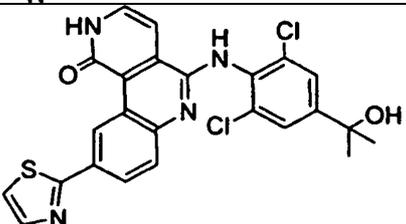
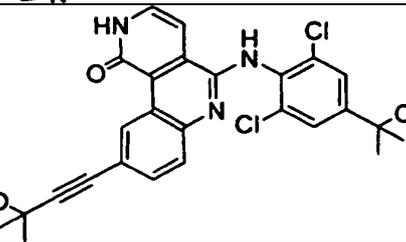
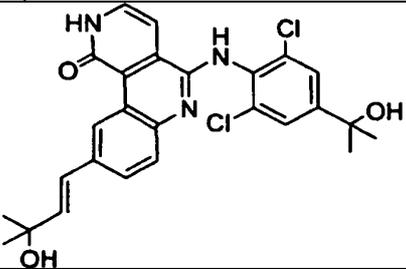
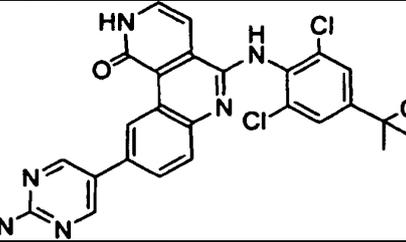
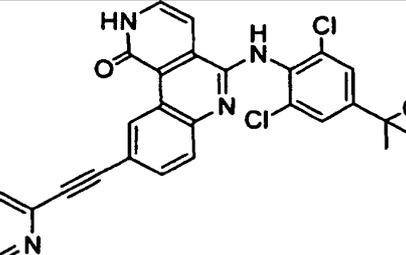
TABLA 5

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR (M+H) ⁺
106		5-[(2-Cloro-4,6-difluorofenil)amino]-9-(H-pirazol-5-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 424,1, Hallado: 424
107		9-(1-Metil-1 H-pirazol-4-il)-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona	Calculado: 422,1, Hallado: 422,1
108		9-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 435,1, Hallado: 435,1
109		9-[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 449,4, Hallado: 449,1
110		9-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-[[{(1S)-2-metil-1-trifluorometil]propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 416,4, Hallado: 416,1
111		9-(1H-pirazol-5-il)-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 408,1, Hallado: 408,1

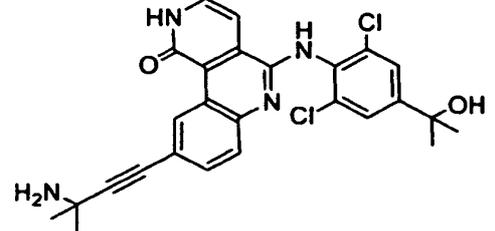
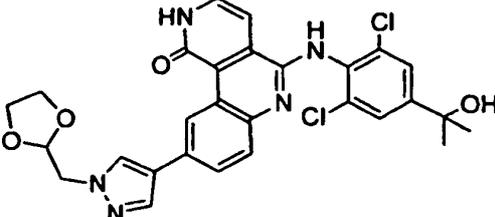
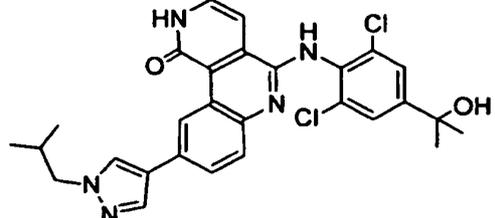
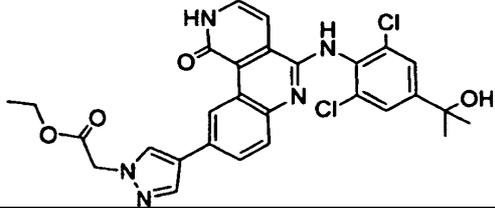
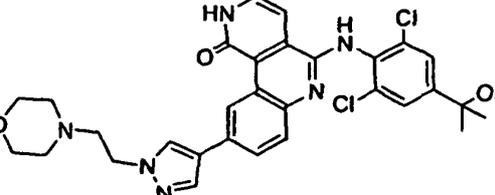
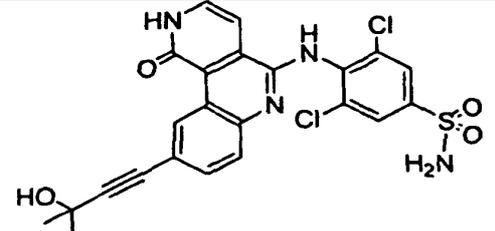
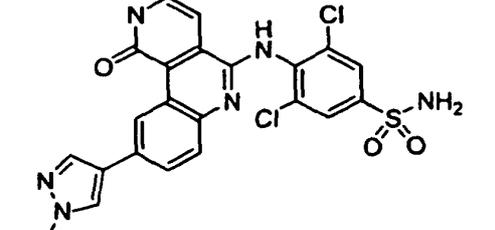
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR (M+H) ⁺
112		5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-9-[(3R)-3-hidroxi-1-but-1-ino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 482,1, hallado, 482,0.
113		5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-9-[(3S)-3-hidroxi-1-but-1-ino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 482,1, hallado, 482,0.
114		9-Bromo-5-([2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil](metil)amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 506,0, hallado, 506,0.
115		5-([2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-ilo)fenil]amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-ino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 504,1, hallado, 504,1.
116		5-([2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-ilo)fenil]amino)-9-((1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-ino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 506,1, hallado, 506,1.
117		5-([2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-ilo)fenil]amino)-9-[(3R)-3-hidroxi-1-but-1-ino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 490,1, hallado, 490,1.

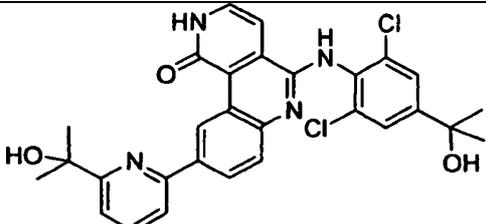
(continuación)

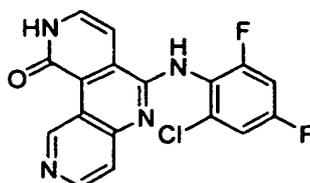
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR (M+H) ⁺
118		5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-(1H-pirazol-5-il)benzo[c]-2,6-naftiridin1(2H)-ona	Calculado: 480,1, hallado, 480,0.
119		5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[c]-2,6-naftiridin1(2H)-ona	Calculado: 494,1, hallado, 494,0.
120		5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-(1,3-tiazol-2-il)benzo[c]-2,6-naftiridin1(2H)-ona	Calculado: 497,1, hallado, 497,0.
121		5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin1(2H)-ona	Calculado: 496,1, hallado, 496,0.
122		5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il]benzo [c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 498,1, hallado, 498,1.
123		9-(2-aminopirimidin-5-il)-5-([2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 507,1, hallado, 507,0.
124		5-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-(piridin-2-iletinil)benzo[c]-2,6-naftiridin1(2H)-ona	Calculado: 515,1, hallado, 515,0.

(continuación)

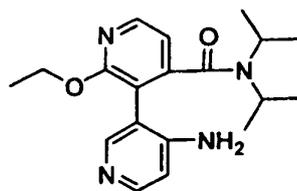
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR (M+H) ⁺
125		9-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-5-{{2,6-dicloro4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil}amino}benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 495,1, hallado, 495,1.
126		5-{{2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil}amino}-9-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1 H-pirazol-4-il]benzo [c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona	Calculado: 566,1, hallado, 566,1.
127		5-{{2,6-dicloro-4-(1- hidroxi-1-metiletil) fenil}amino}-9-(1- isobutil- 1H-pirazol-4-il)benzo[c]- 2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 536,2, hallado, 536,1.
128		[4-(5-{{2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil}amino)-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin9-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo	Calculado: 566,1, hallado, 566,1.
129		5-{{2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil}amino}-9-[1-(2-morfolin-2-ilmetil)-1 H-pirazol-4-il]benzo [c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona	Calculado: 593,2, hallado, 593,1.
130		3,5-Dicloro-4-{{9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il}amino}bencenosulfonamida	Calculado: 517, hallado, 517,0.
131		3,5-Dicloro-4-[[1,2-dihidro-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxobenzo[c][2,6]naftiridin-5-il]amino]-bencenosulfonamida	Calculado: 515,0, hallado, 515,0.

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR (M+H) ⁺
132		5-({[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino}-9-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]benzo [c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;	Calculado: 549,1, hallado, 549,1.

Ejemplo 133

6-[(2-Cloro-4,6-difluorofenil)amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

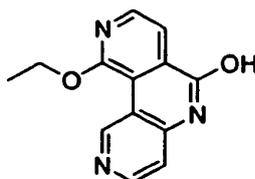


5

Etapa 1: 4'-Amino-2-etoxi-N,N-diisopropil-3,3'-bipiridin-4-carboxamida

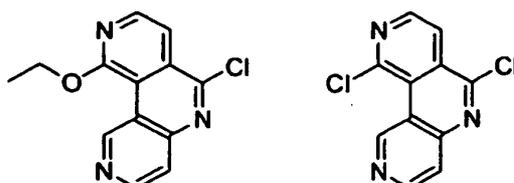
El ácido [2-Etoxi-6-(metoxicarbonil)fenil]borónico se convirtió en 4'-amino-2-etoxi-N,N-diisopropil-3,3'bipiridina-4-carboxamida usando el mismo procedimiento como se muestra en el ejemplo 3, etapa 1 usando yodopiridin-4-amina como pareja de acoplamiento. El producto se purificó mediante triturado con éter dietílico y se filtró.

EMBR (APCI) calculado para C₁₉H₂₇N₄O₂ [M+H]⁺, 343,2; hallado 343,0.

**Etapa 2: 10-etoxipirido-[4,3-c]-1,1,6-naftiridin-6-ol**

La 4'-Amino-2-etoxi-N,N-diisopropil-3,3'-bipiridin-4-carboxamida se convirtió en 2-(4-aminopiridin-3-il)-3-etoxibenzoato de metilo usando el mismo procedimiento que se muestra en (Ejemplo 3, etapa 2). El producto se trituró con éter dietílico.

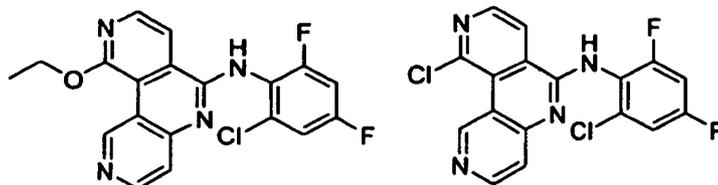
RMN de ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 10,1 (s, 1H), 8,23 (dd, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,35, (m, 3H), 4,66 (q, 2H), 1,5 (t, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₁₃H₁₂N₃O₂ [M+H]⁺ 242,1; hallado 242,1.

**Etapa 3: 6-Cloro-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridina y 6,10-Dicloropirido[4,3-c]-1,6-naftiridina**

A una solución de 10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-ol (500 mg, 2,07 mmol) en acetonitrilo (13 ml) se añadió piridina (0,335 ml, 4,15 mmol) y oxicloruro fosforoso (1,92 ml, 20,7 mmol). La solución se calentó en un reactor de microondas durante 1 hora a 135 °C y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota a una

solución de hidróxido amónico en hielo. El precipitado se filtró y se secó en alto vacío durante la noche para producir una mezcla de 1,5:1 de 6-Cloro-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridina y 6,10-Dicloropirido[4,3-c]-1,6-naftiridina. RMN de ^1H para 6-cloro-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridina

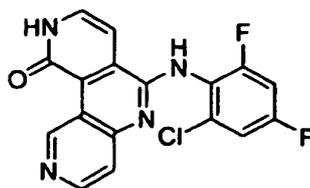
5 RMN de ^1H (600 MHz, CD_3SO) δ 10,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,96 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 4,70 (c, 2H), 1,54 (t, 3H), EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 387,1; hallado 260,0, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 377,0; hallado 377,0.



Etapa 4: N-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y 10-Cloro-N-(2-cloro-4,6-difluorofenil)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina

10 A una solución de una mezcla 1,5:1 de 6-cloro-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridina y 6,10-dicloropirido [4,3-c]-1,6-naftiridina (1,5 g) en THF (25 ml) se añadió 2-cloro-4,6 difluoro anilina (945 mg, 5,78 mmol) y terc-butóxido sódico (1,65 g, 17 mmol). La solución se calentó hasta 85 °C durante 40 minutos, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó en gel de sílice (100 % de hexanos a 100 % de EtOAc, elución por gradiente), que proporcionó N-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y 10-Cloro-N-(2-cloro-4,6-difluorofenil)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina.

15 EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 260,1; hallado 260,0, calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 250,0; hallado 250,0.



20

Etapa 5: 6-[(2-Cloro-4,6-difluorofenil)amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

25 A una solución de N-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y 10-Cloro-N-(2-cloro-4,6-difluorofenil)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (1,3 g) en 8 ml de metanol se añadió metóxido sódico (5 ml, 2,06 mmol, 25 % en peso en metanol) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró y se volvió a disolver con 3:1 CHCl_3 /i-PrOH, seguido de un lavado con NH_4Cl saturado. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Una porción de la solución bruta (540 mg) se suspendió en CHCl_3 (8 ml) y tribromuro de boro (1M en CH_2Cl_2 , 7 ml, 7,0 mmol) y se calentó hasta 85 °C durante 1 hora. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se extrajo con 3:1 CHCl_3 /i-PrOH y se lavó con NaHCO_3 saturado. Las capas orgánicas se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, para dar el producto bruto. El residuo bruto se purificó en gel de sílice (100 % CH_2Cl_2 a 25 % MeOH, elución por gradiente), dando el compuesto del título.

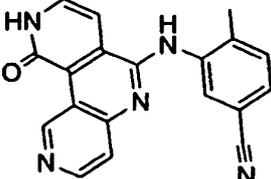
30 RMN de ^1H (600 MHz, CD_3OD) δ 12,4 (a s, 1H), 10,7 (s, 1H), 9,70 (a s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 359,1; hallado 359,0.

35 Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos y procedimientos generales anteriores (A-F).

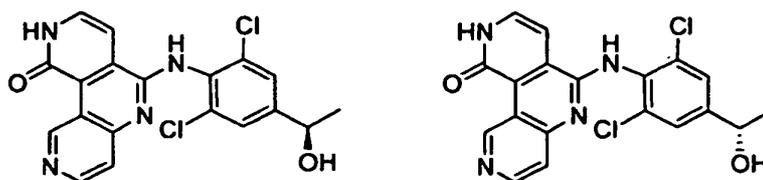
TABLA 6

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H) ⁺	Procedimiento
134		6-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;	Calculado: 375,0, Hallado: 375,0	C
135		6-[(2,4,6-Trifluorofenil)amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona	Calculado: 343,1, Hallado: 343,0	C
136		6-[(2-Fluoro-6-(Trifluorometil)fenil)amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona	Calculado: 375,1, Hallado: 375,1	C
137		6-[(2,6-Difluoro-4-(Trifluorometil)fenil)amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona	Calculado: 425,0, Hallado: 425,0	C
138		6-[(2,6-Difluoro-4-(Trifluorometoxi)fenil)amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona	Calculado: 441,0 Hallado: 441,0	C
139		3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-dihidrobenczo[c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]bencenosulfonamida	Calculado: 436,0, Hallado: 436,0	C
140		6-[(1S)-(Trifluorometil)propil]amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona	Calculado: 323,1, Hallado: 321,1	B
141		6-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-metiletil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona	Calculado: 309,1, Hallado: 309,1	B
142		6-[(3,5-Dicloropiridin-4-il)amino]pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin10(9H)-ona	Calculado: 358,0, Hallado: 358,0	C

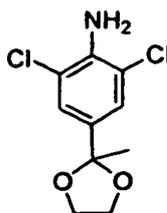
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H) ⁺	Procedimiento
143		4-Metil-3-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]bencenonitrilo	Calculado: 328,1, hallado, 328,1.	D

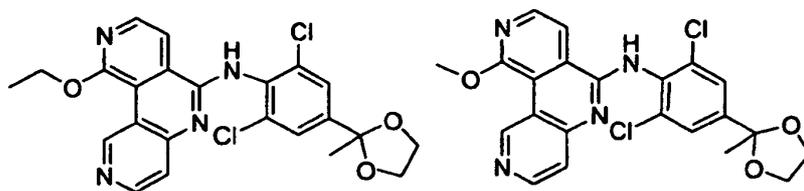
Ejemplos 144 y 145



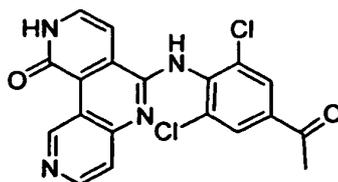
- 5 6-((2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxiethyl]fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona y 6-((2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxiethyl]fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

Etapa 1: 2,6-Dicloro-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)anilina

- 10 1-(4-Amino-3,5-diclorofenil)etanona (15 g, 73,5 mmol), ácido piridinilo p-tolueno sulfónico (5,5 g, 22 mmol) y etilenglicol (6,2 ml, 110 mmol) se calentaron juntos en benceno (250 ml) con una trampa Dean Stark a 100 ° C durante la noche. El benceno se destiló hasta que quedaban ~ 75 ml y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en evaporación rotatoria, para dar un residuo oleoso. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 % hexanos con 100 % de EtOAc), dando el compuesto deseado.
- 15 RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (s, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), EMBR (ESI) calculado para C₁₀H₁₂Cl₂NO₂ [M+H]⁺, 248,0; hallado 248,0.

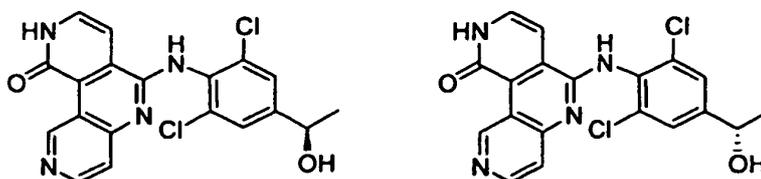
Etapa 2: N-[2,6-dicloro-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y N-[2,6-dicloro-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina

- 20 A una solución de 6-cloro-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridina y 6,10-dicloropirido[4,3-c]-1,6-naftiridina (Ejemplo 133, Etapa 3) (2,0 g, 8,00 mmol) en THF (40 ml) se añadió 2,6-dicloro-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)anilina (4,2 g, 17 mmol), seguido de terc-butoxido sódico (4,44 g, 46 mmol) y la mezcla se calentó hasta 85 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc y agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron en evaporación rotatoria. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100 % hexanos a 100 % EtOAc) proporcionó los productos deseados como una mezcla. La mezcla suspendió en metanol (40 ml) y se añadió 25 % de metóxido sódico en metanol (12 ml). La mezcla de la reacción se calentó hasta 100 °C durante 1 hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl al 10 %. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, para dar los productos deseados.
- 30 EMBR (ESI) calculado para C₂₃H₂₁Cl₂N₄O₃ [M+H]⁺, 471,1; hallado 471,1 y C₂₂H₁₉Cl₂N₄O₃ [M+H]⁺, 457,1; hallado 457,0.



Etapa 3: 6-[(4-acetil-2,6-difluorofenil)amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

5 A una solución de N-[2,6-dicloro-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y N-[2,6-dicloro-4-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)fenil]-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (3,0 g) en THF (30 ml) se añadió HCl 6N (20 ml) y la mezcla se calentó hasta 85 °C durante 3,5 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con extrajo con NaHCO₃ saturado y se extrajo con 1:1 de EtOAc/THF. El precipitado entre las capas orgánica y acuosa se recogió y determinó que era puro mediante CLEM. La capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía en columna (100 % CH₂Cl₂ a 30 % MeOH). EMBR (ESI) calculado para C₁₉H₁₃Cl₂N₄O₂ [M+H]⁺, 399,0; hallado 399,0.

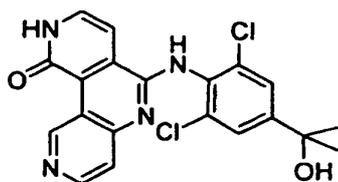


10 Etapa 4: 6-[(2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxietyl]fenil)amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona y 6-[(2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxietyl]fenil)amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

15 A una solución de 6-[(4-Acetil-2,6-diclorofenil)amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona (375 mg, 0,93 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (107 mg, 2,82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se inactivó con ácido cítrico 1N y se extrajo con 3:1 CHCl₃/iPrOH. Las capas orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el producto bruto. La purificación mediante cromatografía en columna (100 % CH₂Cl₂ a 70 % CH₂Cl₂/30 % MeOH) dio el alcohol racémico. La separación quiral con columna AD a 10 ml/min 30 % iPrOH/70 % Heptano durante 25 minutos dio los enantiómeros distintos en el tiempo de retención 7,1 y 10,8.

20 Para ambos enantiómeros: RMN de ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 10,54 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 1,5 (d, 3H), LRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₅Cl₂N₄O₂ [M+H]⁺, 401,1; hallado 401,0

Ejemplo 146



6-[(2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)amino]pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

25 Etapa 1: A una solución de 6-[(4-acetil-2,6-diclorofenil)amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(2H)-ona (Ejemplos 144 y 145, Etapa 3) (1,3 g, 3,26 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió bromuro de metilo magnesio (11,6 ml, 1,4 M in THF/tolueno) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La solución se inactivó con ácido cítrico 1N, diluido con 1:1 de THF/EtOAc y se neutralizó con NaHCO₃. saturado. La capa orgánica se concentró, se trituro con éter dietílico y se filtró, dando el producto deseado como polvo amarillo. Para la mezcla

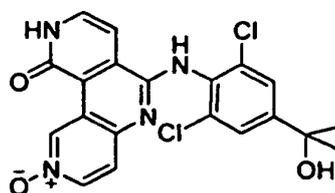
30 4:1 de rotámeros:
RMN de ¹H (600 MHz, CD₆SO) δ 12,4 (a 1H), 10,74 (s, 1H), 10,6 (br s, 0,2H)*, 10,4 (br s, 0,2H)*, 9,54 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,36 (d, 0,30)*, 7,76 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,56 (d, 0,3 H)*, 7,50 (s, 0,5)*, 7,34 (d, 0,3H)*, 7,30 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,24 (d, 0,4 H)*, 5,4 (s, 1H), 5,24 (s, 0,2H)*, 1,48 (s, 6H), 1,44 (s, 1,6H)*, EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₁₇Cl₂N₄O₂ [M+H]⁺, 415,1; hallado 415,0

35 Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos y procedimientos generales anteriores.

TABLA 7

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H) ⁺
147		5-([2-Cloro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 398,1, hallado, 398,1.
148		5-([2-Cloro-4-fluoro-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;	Calculado: 416,1, hallado, 416,1.
149		9-Fluoro-5-([5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilfenil]amino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 378,2, hallado, 378,1.

Ejemplo 150



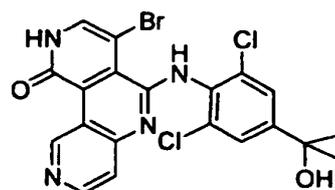
5

2-óxido de 6-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

Etapa 1: A una solución de 6-([2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona (Ejemplo 146, Etapa 1) (30 mg, 0,07 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a 0° C se añadió m-CPBA (40,5 mg, 0,18 mmol, 77 % máx) y se agitó durante 2 horas. Se añadió sulfito sódico al 10 % y NaHCO₃ saturado y se agitó durante 30 minutos. La solución se extrajo con 3:1 CHCl₃/iPrOH, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna (100 % CH₂Cl₂ a 30 % MeOH, 70 % CH₂Cl₂) dio el producto deseado. EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₁₇Cl₂N₄O₃ [M+H]⁺, 431,1; hallado 431,1.

10

Ejemplo 151



15

7-Bromo-6-([2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

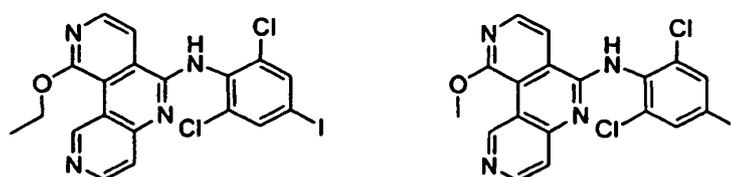
Etapa 1: A una solución de 6-([2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino)pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

(Ejemplo 146, Etapa 1) (86, 0,21 mmol) en DMF (4 ml) a 0° C se añadió NBS (44 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. La solución se inactivó con 10 % de tiosulfato sódico y NaHCO₃ saturado y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se separaron las capas. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (100 % CH₂Cl₂ a 65 % CH₂Cl₂/ 35 % MeOH) dio el producto deseado. EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₁₆ChN₄O₂ [M+H]⁺, 493,0; hallado 493,0.

Ejemplo 152



6-[[2,6-Dicloro-4-(1H-pirido-5-il)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;



Etapa 1: N-(2,6-Cloro-4-yodofenil)-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina

A una mezcla de 6-cloro-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridina (Ejemplo 133, Etapa 3) (200 mg, 0,770 mmol) y 6,10-dicloropirido[4,3-c]-1,6-naftiridina (Ejemplo 133, Etapa 3) (193 mg, 0,770 mmol) en THF (12 ml) se añadió 2,6-dicloro-4-yodoanilina (443 mg, 1,54 mmol) y terc-butóxido sódico (444 mg, 4,62 mmol) y la mezcla se calentó hasta 85 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (100 % hexano a 100 % EtOAc) proporcionó 10-cloro-N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y N-(2,6-Cloro-4-yodofenil)-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina. En la mayoría de los casos, los compuestos 10-cloro-N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina se llevaron a cabo como una mezcla, sin embargo, las mezclas se pueden separar y llevar a cabo por separado. Esta mezcla (282 mg) se suspendió en metanol (5 ml) y se añadió 25 % de metóxido sódico (3 ml) y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se concentró y después se suspendió en EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando los compuestos del título.

EMBR (ESI) calculado para C₁₉H₁₄Cl₂N₄O [M+H]⁺, 511,0; hallado 511,0, y EMBR (ESI) calculado para C₁₈H₁₂ClN₄O [M+H]⁺, 497,0; hallado 497,0.



Etapa 2: 6-[[2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;

A una solución de N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (200 mg, 0,40 mmol) se añadieron en una solución ácido 1H-pirazol-5-ilborónico (48 mg, 0,43 mmol) 2,0 M de NaHCO₃ (1 ml) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (90 mg, 0,78 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80° C durante 4 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y agua. La cromatografía en columna (100 % hexanos a 100 % EtOAc) proporcionó el producto acoplado de forma cruzada. Este material purificado (79 mg) se suspendió en cloroformo (5 ml) seguido de la adición de 0,1 M de BBR₃ (1,40 ml, 1M en CH₂Cl₂) y se calentó hasta 85 °C durante 1 hora. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente, se extrajo con 3:1 CHCl₃/i-PrOH y se lavó con NaHCO₃.saturado. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (100 % CH₂Cl₂ a 35 % MeOH/65 % CH₂Cl₂) dio el compuesto del título como una mezcla de rotámeros.

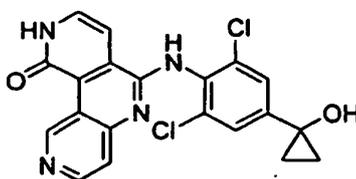
EMBR (ESI) calculado para $C_{20}H_{13}Cl_2N_4O$ $[M+H]^+$, 423,1; hallado 423,1.

Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos y procedimientos generales anteriores.

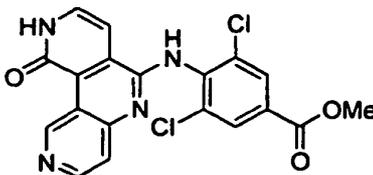
TABLA 8

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H) ⁺
153		6-([2-Chloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino)pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona	Calculado 407,1, hallado, 407,1.

5

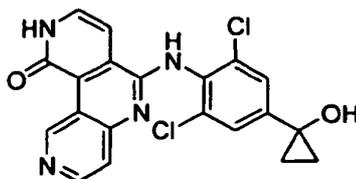
Ejemplo 154

6-((2,6-Difluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)fenil]amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

10 **Etapa 1: 3,5-Dicloro-4-((10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)aminobenzoato de metilo**

La reacción de carbonilación se realizó siguiendo el procedimiento descrito en J. Comb. 2003, 5, 350. A una solución de N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (Ejemplo 152, Etapa 1) (130 mg, 0,39 mmol) y N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (Ejemplo 152, Etapa 1) (66 mg, 0,13 mol) en metanol (5 ml) se añadió dimetilaminopiridina (96 mg, 0,78 mmol), diisopropiltilamina (137 μ l, 0,78 mmol), molibdenohexacarbonilo (106 mg, 0,39 mmol) y acetato de paladio (II) (9 mg, 0,39 mmol). La solución se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 15 minutos. La solución negra se extrajo con EtOAc y agua, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (100 % hexanos a 100 % EtOAc) dio 3,5-dicloro-4-((10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-il)amino)benzoato de metilo y 3,5-dicloro-4-((10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino)benzoato de metilo. La mezcla de ésteres (117 mg, 0,27 mmol) se suspendió en $CHCl_3$ (5 ml), seguido de la adición de BBR_3 (1,91 ml, 1,91 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 45 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se extrajo con EtOAc y $NaHCO_3$ saturado, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (100 % CH_2Cl_2 a 70 % CH_2Cl_2 / 30 % MeOH) dio el compuesto del título. EMBR (ESI) calculado para $C_{19}H_{13}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$, 415; hallado 415,0.

25

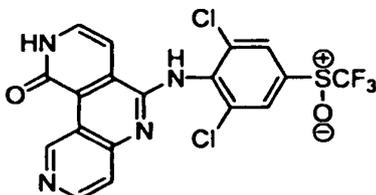
30 **Etapa 2: 6-((2,6-Difluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)fenil]amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona**

A una solución de 3,5-dicloro-4-((10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino)benzoato de metilo (67 mg, 0,16 mmol) e isopróxido de titanio (IV) (46 mg, 0,16 mmol) en THF (4 ml) se añadió, gota a gota, bromuro de etilmagnesio (1,29 ml, 1,29 mmol, 1,0 M en THF). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo con 3:1 $CHCl_3$ /i-PrOH. La cromatografía en columna en gel de sílice (100 % CH_2Cl_2 a 70 % CH_2Cl_2 / 30 %

MeOH) dio el compuesto del título.

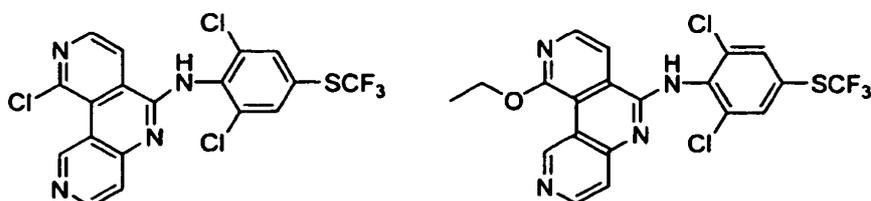
RMN de ^1H (600 MHz, CD_3OD) 10,67 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,30 (d, 1H) 1,28 (a s, 2H), 1,30 (s a, 1,10) EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 413,0; hallado 413,0.

Ejemplo 155



5

{3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-dihidrobencoc]-1,6-naftiridin-6-il)amino]fenil}(trifluorometil)sulfoniomolato



Etapa 1: 10-Cloro-N-12,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil}pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y N{2,6-Dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil}-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina

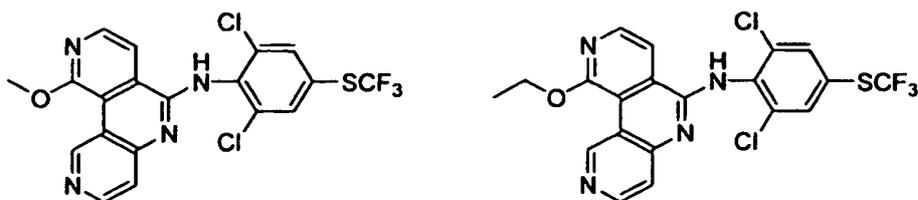
10

6-cloro-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridina (128.5 mg, 0.495 mmol) (Ejemplo 133, Etapa 3), 6,10-dicloropirido[4,3-c]-1,6-naftiridina (124 mg, 0.495 mmol) (Ejemplo 133, Etapa 3), 2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio] anilina (259 mg, 0,990 mmol) y terc-butilo sódico (285 mg, 2,97 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (10 ml) La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 45 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción bruta se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con 75 ml de agua. La mezcla de reacción se extrajo tres veces más con 75 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna (100 % hexanos a 100 % acetato de etilo) proporcionó los compuestos del título.

15

EMBR (ESI): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485, hallado 485.

20

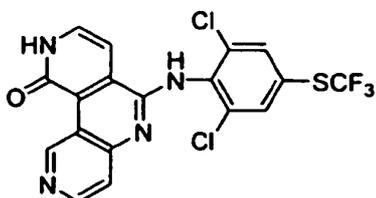


Etapa 2: N-{2,6-Dicloro-4-[(trifluorometil)tiol]fenil}-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y N{2,6-Dicloro-4-[(trifluorometil)tiol]fenil}-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina

Una solución de N-{2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tiol]fenil}-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (15,5 mg, 0,032 mmol), 10-cloro-N-{2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tiol]fenil}pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (15,19 mg, 0,032 mmol), y metóxido sódico (1 ml) se agitó en un vial para microondas. El vial se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción bruta se extrajo con 3:1 de cloroformo:isopropanol y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, dando los compuestos del título.

30

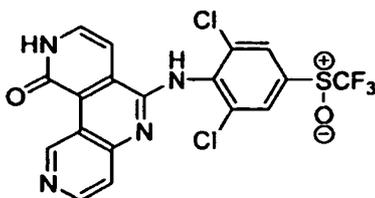
EMBR (ESI): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485, hallado 485.



Etapa 3: 6-({2,6-Dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil}amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

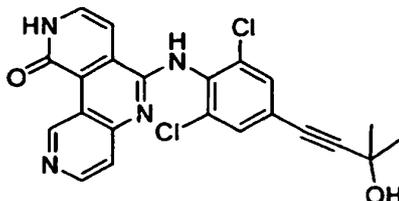
Una solución de N-{2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil}-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (15 mg, 0,03 mmol), N-{2,6-dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil}-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (15 mg, 0,03 mmol) y tribromuro de boro (0,256 ml, 0,26 mmol) en cloroformo (10 ml) se agitó en un vial para microondas. El vial se selló y se calentó hasta 85 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción bruta se lavó con bicarbonato sódico y extrajo con 3:1 de cloroformo:isopropanol. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título.

EMBR (ESI): Calculado para $C_{18}H_9Cl_2F_3N_4OS$ $[M+H]^+$: 457, hallado 457.

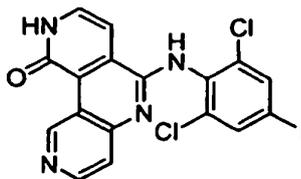
10 Etapa 4: {3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-dihidrobenzo[c]-1,6-naftiridin-6-il]amino)fenil](trifluorometil)sulfoniomolato

Una solución de 6-({2,6-Dicloro-4-[(trifluorometil)tio]fenil}amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona (10,4 mg, 0,02 mmol) y ácido meta-cloroperoxibenzoico (6,12 mg, 0,03 mmol) se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadieron tiosulfato sódico y bicarbonato sódico para neutralizar y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La capa orgánica se extrajo con 3:1 de cloroformo:isopropanol y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título.

EMBR (ESI): Calculado para $C_{18}H_9Cl_2F_3N_4O_4S$ $[M+H]^+$: 473, hallado 473.

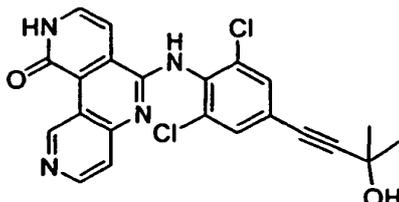
Ejemplo 156

20 6-{{2,6-Dicloro-4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)fenil}amino}pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

Etapa 1: 6-{{2,6-Dicloro-4-yodofenil}amino}pirido[4,3-fluorobenzo[c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 155, Etapas 1, 2 y 3 usando 6-cloro10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridina (Ejemplo 133, Etapa 3), 6,10-dicloropirido[4,3-c]-1,6-naftiridina (124 mg, 0,495 mmol) (Ejemplo 133, Etapa 3) y 2,6-dicloro-4-yodoanilina como materiales de partida.

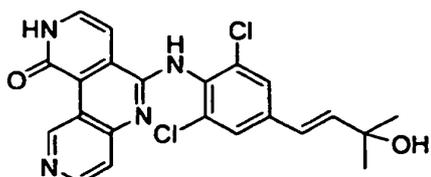
EMBR (ESI) calculado para $C_{17}H_{10}Cl_2IN_4O$ $[M+H]^+$, 482,9; hallado 483,0.

Etapa 2: 6-{{2,6-Dicloro-4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)fenil}amino}pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

30

5 A una solución de 6-[[2,6-dicloro-4-yodofenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(2H)-ona (50 mg, 0,10 mmol) en DMF (4 ml) se añadió CuI (3,94mg, 0,02 mmol), trietilamina(30 µl, 0,20mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (12 mg, 10,4 mmol) y 2-metil-3-butin-2-ol (17,4 mg, 0,21 mmol). La mezcla se desgasificó mediante burbujas de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100 % CH₂Cl₂ a 70 % CH₂Cl₂/ 30 % MeOH) dio el compuesto del título. EMBR (ESI) calculado para C₂₂H₁₇Cl₂N₄O₂ [M+H]⁺, 439,1; hallado 439,1.

Ejemplo 157



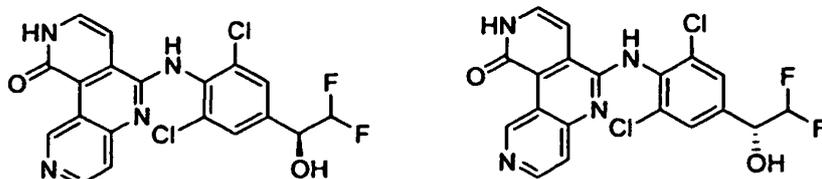
10

6-((2,6-Dicloro-4-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il]fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

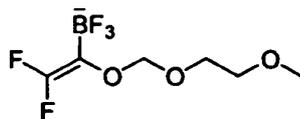
15 Etapa 1: A una solución de 6-[[2,6-dicloro-4-yodofenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(2H)-ona (Ejemplo 156. etapa 1) (30 mg, 0,06 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió carbonato sódico (2 M, 0,5 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (14,3 mg, 0,12 mmol) y (3E)-2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) but-3-en-2-ol (13,2 mg, 0,06 mmol). La solución se desgasificó mediante burbujas de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con 3:1 CHCl₃/iPrOH. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100 % CH₂Cl₂ a 70 % CH₂Cl₂/ 30 % MeOH) dio el compuesto del título.

20 EMBR (ESI) calculado para C₂₂H₁₉Cl₂N₄O₂ [M+H]⁺, 441,1; hallado 441,0.

Ejemplos 158 y 159



6-((2,6-Dicloro-4-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona y 6-((2,6-Dicloro-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona



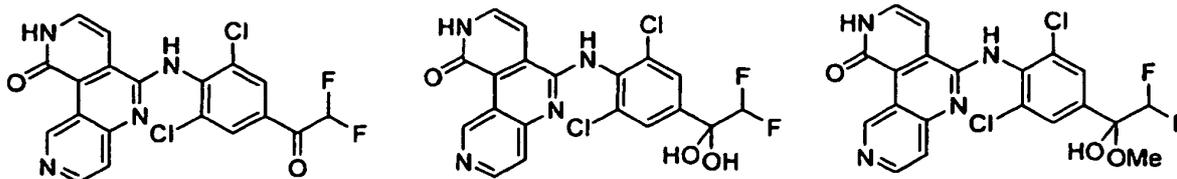
25

Etapa 1: 1-((2-metoxietoxi)metoxi)vinil(trifluoro)borato(1-) potásico

30 A una solución de isopropilamina (4,77 ml, 33,5 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi (13,4 ml, 33,5 mmol, 2,5 M en Hexanos). La solución se agitó a -78 °C durante 15 minutos, después se añadió 1,1,1-trifluoro-2-[(2-metoxietoxi) metoxi]etano, Tetrahedron 1995, 51, 9210 (3 g, 16 mmol) en THF (1 ml) seguido de 1 ml de lavado con THF. La solución se dejó agitar durante 30 minutos, después se añadió borato de triisopropilo (7,40 ml, 32 mmol) y la solución se dejó calentar hasta -30 °C durante 1,5 hora. La solución se inactivó con NH₄Cl (5 ml) y se calentó hasta la temperatura ambiente. La solución se extrajo con éter y agua y la capa acuosa se acidificó hasta pH= 5 con HCl concentrado. La solución se extrajo con éter 3x, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo se suspendió en acetona y agua, y se agitó con hidrógeno fluoruro de potasio (7,46 g, 96 mmol) durante 1 hora y se concentró en un baño de agua a 35 °C en evaporación rotatoria. El sólido se suspendió en acetona caliente y se filtró, dando una solución amarilla. La solución se concentró a presión reducida y se suspendió en 5 ml de MeCN y lentamente se añadieron 10 ml de éster. El precipitado se filtró y se secó en alto vacío, dando el compuesto del título.

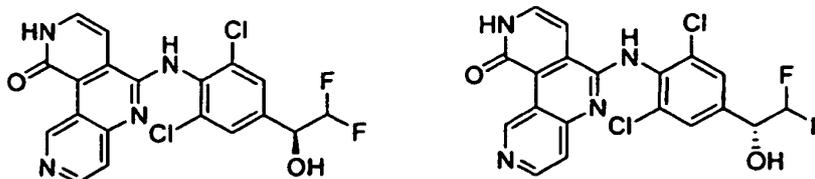
35 RMN de ¹H (600 MHz, CD₃SO) 4,70 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,20 (s, 3H).

40



Etapa 2: 6-((2,6-Dicloro-4-(difluoroacetil)fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona y 6-((2,6-Dicloro-4-(2,2-difluoro-1,1-dihidroxietyl)fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona y 6-((2,6-Dicloro-4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metoxietyl)fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

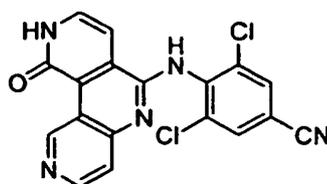
- 5 A una solución de una mezcla 1:1 de N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y N-(2,6-dicloro-4-yodofenil)-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (Ejemplo 152, Etapa 1) (300 mg, 0,59 mmol y 300 mg, 0,60 mmol) en n-PrOH (12 ml) se añadieron trietilamina (0,491 ml, 3,52 mmol), {2,2-difluoro-1-[(2-metoxietoxi)metoxi]vinil}(trifluoro)borato potásico (1-) (708 mg, 2,58 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (96 mg, 0,12 mmol). La solución se desgasificó mediante burbujas de nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante la noche.
- 10 Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se extrajo con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (100 % hexanos a 100 % EtOAc) dio una mezcla de N-(2,6-dicloro-4-{2,2-difluoro-1-[(2-metoxietoxi)metoxi]vinil}fenil)-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina y N-(2,6-dicloro-4-{2,2-difluoro-1-[(2-metoxietoxi)metoxi]vinil}fenil)-10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina. Esta mezcla (528 mg) se suspendió en CHCl₃ (10 ml) y se añadió BBR₃ (3,35 ml, 3,35 mmol, 1,0M en CH₂Cl₂). La solución se calentó hasta 85 °C durante 40 minutos, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con 3:1 CHCl₃/iPrOH y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (100 % CH₂Cl₂ a 70 % CH₂Cl₂/ 30 % MeOH) dio una mezcla 1:1:1 de 6-((2,6-Dicloro-4-(difluoroacetil)fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona y una mezcla inseparable de 6-((2,6-Dicloro-4-(2,2-difluoro-1,1-dihidroxietyl)fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona y 6-((2,6-Dicloro-4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metoxietyl)fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona.



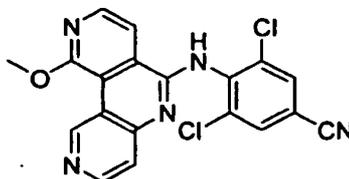
Etapa 3: 6-((2,6-Dicloro-4-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxietyl]fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona y 6-((2,6-Dicloro-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxietyl]fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

- 25 A una mezcla inseparable de 6-((2,6-dicloro-4-(2,2-difluoro-1,1-dihidroxietyl)fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona y 6-((2,6-dicloro-4-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metoxietyl)fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona (100 mg) a 0 °C en MeOH (5 ml) se añadió borohidruro sódico (25 mg, 0,66 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La solución se concentró y se cargó en seco en una columna de gel de sílice para purificación (100 % CH₂Cl₂ a 70 % CH₂Cl₂ 30 % MeOH). Los racematos se separaron usando una columna chiralpak AD eluyendo con 75 % de Hex/25 % iPrOH isocrático. El primer pico tiene un tiempo de retención de 8,58 min y el segundo pico tiene un tiempo de retención de 14,59 min.
- 30 Para ambos enantiómeros, EMBR (ESI) calculado para C₁₉H₁₃Cl₂F₂N₄O₂ [M+H]⁺, 437,0; hallado 437,0.

Ejemplo 160

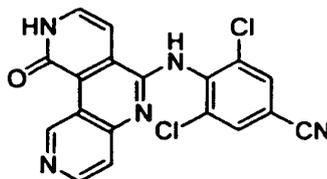


- 35 3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-dihydrobenzo[c]-1,6-naftiridin-6-yl)amino]benzonitrilo



Etapa 1: 3,5-Dicloro-4-[(10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]benzonitrilo

5 A una solución de N-[[2,6-dicloro-4-yodofenil-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]benzonitrilo (Ejemplo 152, Etapa 1) (1,0 g, 2,01 mmol) en DMF (10 ml) se añadió cianuro de cinc (283 mg, 2,41 mmol) y Pd(Ph3P)4 (465 mg, 0,402 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2,5 horas en un tubo sellado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano, dando el compuesto del título. EMBR (ESI) calculado para C₁₉H₁₂Cl₂N₅O [M+H]⁺, 396,0; hallado 396,0.

10 Etapa 2: 3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-dihidrobenzo[c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]benzonitrilo

15 A una solución de 3,5-dicloro-4-[(10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]benzonitrilo (140 mg, 0,35 mmol) en cloroformo (3 ml) se añadió tribormuro de boro (2,5 ml, 2,5 mmol, 1M en diclorometano) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 45 minutos en un tubo sellado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en diclorometano, dando el compuesto del título. EMBR (ESI) calculado para C₁₈H₁₀Cl₂N₅O [M+H]⁺, 382,0; hallado 382,0.

Ejemplo 161



20 6-[[5-[(1S)-1-Trifluoro-1-metiletil]-2,6-diclorofenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

25 Etapa 1: Una suspensión de cloruro de cerio (III) (80 mg, 0,32 mmol) en THF (2 ml) se calentó hasta 45 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente se añadió 3,5-dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]benzonitrilo (Ejemplo 160, Etapa 2) (40 mg, 0,11 mmol). La mezcla se enfrió hasta -30 °C y, gota a gota, se añadió metil-litio (0,33 ml, 0,53 mmol, 1,6 M en éter dietílico) manteniendo la temperatura entre -30 y -15 °C. La reacción se agitó durante 45 minutos adicionales manteniendo la temperatura entre -15 -0 °C. La reacción se calentó hasta 10 °C y se agitó durante 40 minutos. La reacción se inactivó con NH₄OH, se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con iPrOH/CHCl₃ (1:3) y se lavó con agua, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en diclorometano, dando el compuesto del título.

30 EMBR (ESI) calculado para C₂₀H₁₈Cl₂N₅O [M+H]⁺, 414,1; hallado 414,0.

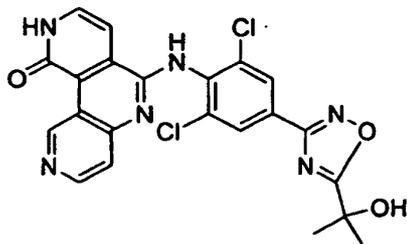
Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos y procedimientos generales anteriores.

TABLA 9

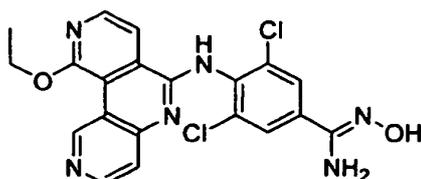
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H) ⁺
162		5-[[5-(1-Amino-1-metiletil)-2-metilfenil]amino]-9-bromobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 437,1, hallado 437

35

Ejemplo 163



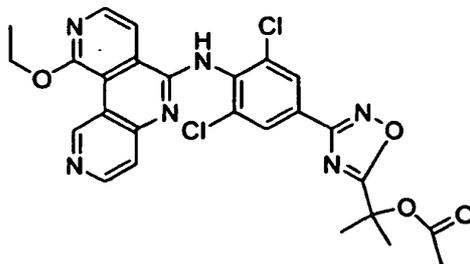
6-([2,6-Dicloro-4-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]amino)pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

5 Etapa 1: 3,5-Dicloro-4-[(10-etohipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]-N'-hidroxibencenocarboximidamida

A una solución de 3,5-dicloro-4-[(10-etohipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]benzonitrilo (Ejemplo 160. Etapa 1) (200 mg, 0,49 mmol) en etanol (6 ml) se añadió trietilamina (0,285 ml, 2,04 mmol) y cloruro de hidroxiamonio (105 mg, 1,51 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 3 horas en un tubo sellado. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el sólido se filtró, se lavó con etanol y agua, y se secó a vacío, dando el compuesto del título.

10

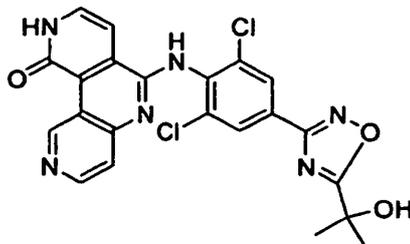
EMBR (ESI) calculado para $C_{20}H_{17}Cl_2N_6O_2$ $[M+H]^+$, 443,1; hallado 443,0.

Etapa 2: Acetato de 1-(3-(3,5-Dicloro-4-[(10-etohipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-metiletilo

15 A una solución de 3,5-dicloro-4-[(10-etohipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]-N'-hidroxibenceno-carboximidamida (50 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió piridina (0,1 ml) y acetato de 2-cloro-1,1-dimetil-2-oxoetilo (0,016 ml, 0,11 mmol). La reacción se calentó hasta 110 °C durante 4 horas en un tubo sellado. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en THF/MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título.

20

EMBR (ESI) calculado para $C_{26}H_{23}Cl_2N_6O_4$ $[M+H]^+$, 553,1; hallado 553,0

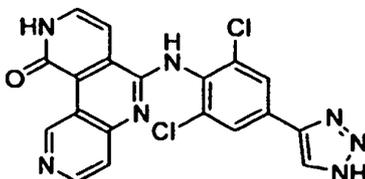
Etapa 3: 6-([2,6-Dicloro-4-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]amino)pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

25 A una solución de acetato de 1-(3-(3,5-dicloro-4-[(10-etohipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1-metiletilo (63 mg, 0,11 mmol) en THF (3 ml) se añadió HCl (0,188 ml, 1,13 mmol, 6M en agua) y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 45 minutos en un tubo sellado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo/THF (3: 1) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de

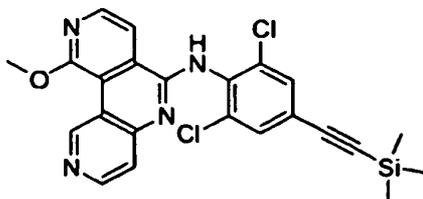
salmuera: La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en diclorometano, dando el compuesto del título.

EMBR (ESI) calculado para $C_{22}H_{17}Cl_2N_6O_3$ $[M+H]^+$, 483,1; hallado 483,0.

5 Ejemplo 164



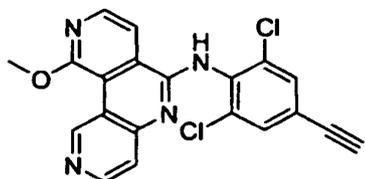
6-([2,6-Dicloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1,2-il)fenil]amino)pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona



Etapa 1: N-([2,6-Dicloro-4-(trimetilsilil)etnil]fenil)-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina

- 10 Una solución de N-([2,6-dicloro-4-yodofenil-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (Ejemplo 152, Etapa 1) (125 mg, 0,25 mmol) en DMF (3 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadieron trietilamina (0,070 ml, 0,50 mmol), 2-metilbut-3-in-2-ol (42,0 mg, 0,50 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (29 mg, 0,03 mmol) y yoduro de cobre (I) (9,50 mg, 0,050 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta $65^\circ C$ durante 16 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos, dando el compuesto del título.

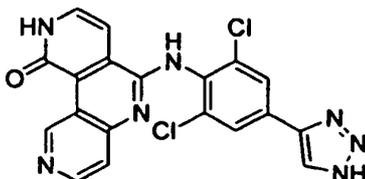
EMBR (ESI) calculado para $C_{23}H_{21}Cl_2N_4OSi$ $[M+H]^+$, 467,1; hallado 467,0



Etapa 2: N-([2,6-Dicloro-4-etnil]fenil)-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina

- 20 A una solución de N-([2,6-dicloro-4-(trimetilsilil)etnil]fenil)-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (118 mg, 0,25 mmol) en metanol (3 ml) se añadió K_2CO_3 (38,4 mg, 0,28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se evaporaron y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título.

- 25 EMBR (ESI) calculado para $C_{20}H_{13}Cl_2N_4O$ $[M+H]^+$, 395,1; hallado 395,0.



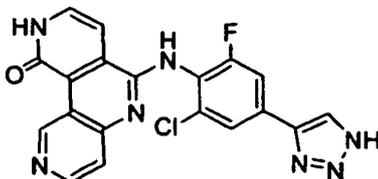
Etapa 3: 6-([2,6-Dicloro-4-(1H-1,2,3-triazol-1,2-il)fenil]amino)pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

- 30 N-([2,6-Dicloro-4-etnil]fenil)-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina (66 mg, 0,167 mmol) y TMS-N3 (1,5 ml, 11,30 mmol) se combinaron y se calentaron en un tubo sellado a $150^\circ C$ durante 16 horas. Los volátiles se evaporaron al vacío. Al residuo se añadió cloroformo (1 ml) y tribromuro de boro (1,2 ml, 1,2 mmol, 1M en diclorometano) y la mezcla se calentó a $85^\circ C$ durante 45 minutos en un tubo sellado. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, seguido de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El

residuo se disolvió en THF/MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 10,93 (bs, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,36 (bs, 1H), 8,10 (bs, 2H), 7,92 (bs, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), EMBR (APCI) calculado para $(\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 424,1; hallado 424,0.

Ejemplo 165

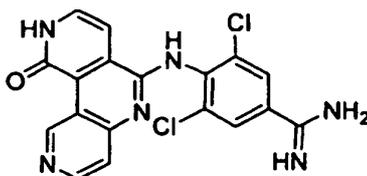


6-([2-Cloro-6-fluoro-4-(1H-1,2,3-triazol-1,2-il)fenil]amino)pirido[4,3c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

Etapa 1: El compuesto del título se sintetizó usando el procedimiento del (Ejemplo 164, Etapa 2) usando N-[2-cloro-6-fluoro-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-10-metoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-amina como material de partida (46 mg, 0,108 mmol).

EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{ClFN}_7\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 408,1; hallado 408,0.

Ejemplo 166

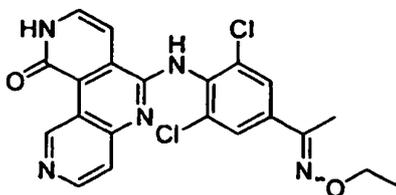


3,5-Dicloro-4-((10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-dihidrobenzo[c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]bencenocarboxiamida

Etapa 1: A una solución de 3,5-dicloro-4-((10-etoxipirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]benzonitrilo (Ejemplo 160, Etapa 1) (50 mg, 0,12 mmol) en THF (3 ml) se añadió LiHMDS (1,22 ml, 1,22 mmol, 1M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. La extracción con EtOAc seguida de secado de las capas orgánicas con MgSO_4 , filtración y concentración a presión reducida dio la amidina. La amidina bruta (40 mg, 0,094 mmol) en CHCl_3 (2 ml) se calentó con BBR_3 (0,93 ml, 0,93 mmol) durante 40 minutos, después se extrajo con NaHCO_3 saturado y EtOAc. El compuesto se purificó mediante HPLC de fase inversa (100 % H_2O a 100 % MeCN), dando el compuesto del título.

EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 399,1; hallado 399,0.

Ejemplo 167



Mezcla E/Z 6-((2,6-Dicloro-4-[N-etoxietanimidoil]fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona

Etapa 1: A una solución de 6-((4-acetil-2,6-diclorofenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona (Ejemplos 144 y 145, Etapa 3) (20 mg, 0,50 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió N-hidroxietanamina (24 mg, 0,25 mmol) y acetato sódico (21 mg, 0,25 mmol). La solución se calentó hasta 85 °C durante 1 hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con 3:1 CHCl_3 /*i*PrOH y agua. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (100 % CH_2Cl_2 a 70 % CH_2Cl_2 30 % MeOH) dio el producto como una mezcla de rotámeros e isómeros E/Z.

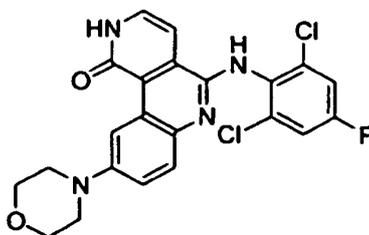
EMBR (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 442,1; hallado 442,1.

Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el ejemplo anterior.

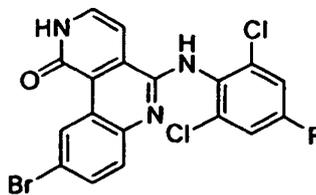
TABLA 10

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	CLEM (M+H) ⁺
168		6-((2,6-Dichloro-4-[(N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)etanimidoil]fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona	Calculado: 541,1 hallado 541,1
169		6-((2,6-Dichloro-4-[(N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etanimidoil]fenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona	Calculado: 486,1 Hallado: 486,1
170		6-((4-[N-(terc-Butoxi)etanimidoil]-2,6-diclorofenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona	Calculado: 470,1 hallado 470,1
171		6-((4-[N-(aliloxi)etanimidoil]-2,6-diclorofenil)amino)pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;	Calculado: 454,1 Hallado: 454,1

Ejemplo 172

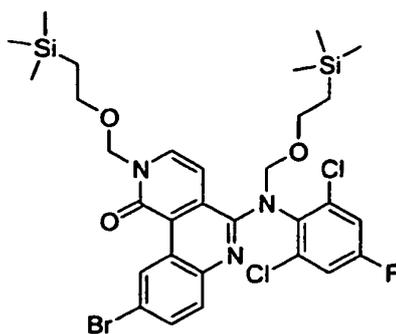


- 5 5-[(2,6-Dichloro-4-fluorofenil)amino]-9-morfolin-4-ilbenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona



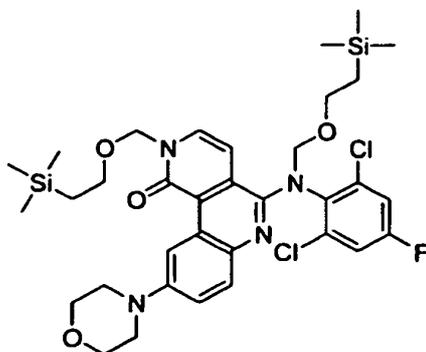
Etapa 1: 9-Bromo-5-[(2,6-dichloro-4-fluorofenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en (Ejemplo 4, Etapa 4) usando 9-bromo-N-(2,6-dichloro-4-fluorofenil)-1-metoxibenzo[c]-2,6-naftiridin-5-amina como material de partida.



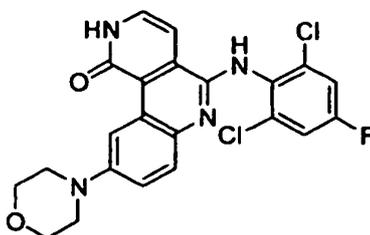
Etapa 1: 9-Bromo-5-[[2,6-dicloro-4-fluorofenil]{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}amino)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

- 5 A una pasta de NaH (252 mg, 6,29 mmol) en THF (20 ml) se añadió 9-bromo-5-[[2,6-dicloro-4-fluorofenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (950 mg, 2,097 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos se añadió [2-(Clorometoxi)etil] (trimetil)silano (1,116 ml, 6,29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-30 % acetato de etilo en hexanos). dando el compuesto del título. EMBR (APCI) calculado para $C_{30}H_{38}BrCl_2FN_3O_3Si_2$ $[M+H]^+$, 712,1; hallado 712,8.



- 10 Etapa 2: 5-((2,6-Dicloro-4-fluorofenil){[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}amino)-9-morfolin-4-il-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

- 15 A una solución de 9-Bromo-5-((2,6-dicloro-4-difluorofenil){[2-trimetilsilil]etoxi]metil}amino)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (58 mg, 0,08 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió morfolina (14,16 mg, 0,16 mmol), xanfós (9,41 mg, 0,02 mmol), carbonato de cesio (79 mg, 0,24 mmol) y Pd2(dba)3 (7,44 mg, 8,13 mmol). La solución se desgasificó mediante burbujas de nitrógeno durante unos minutos y se calentó hasta 100 °C en un tubo sellado durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en vacío, dando el compuesto del título. EMBR (ESI) calculado para $C_{34}H_{46}Cl_2FN_4O_4Si_2$ $[M+H]^+$, 719,24; hallado 719,0.

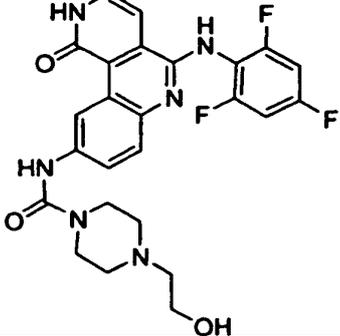
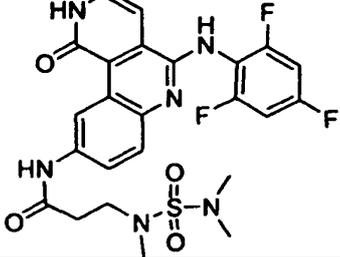
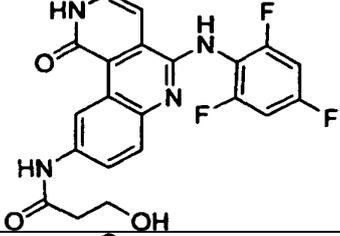
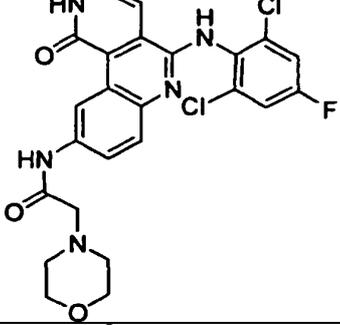
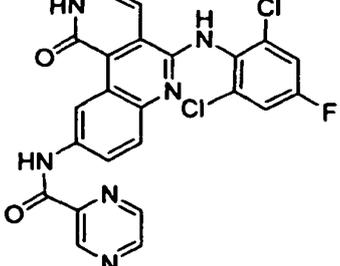


- 20 Etapa 3: 5-((2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino)-9-morfolin-4-ilbenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

- 25 A una solución de 5-((2,6-dicloro-4-fluorofenil){[2-trimetilsilil]etoxi]metil}amino)-9-morfolin-4-il-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (58 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título. RMN de 1H (600 MHz, CD_3OD) δ 9,59 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), LRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{18}Cl_2FN_4O_2$ $[M+H]^+$, 459,08; hallado 459,0.

Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos y procedimientos generales anteriores.

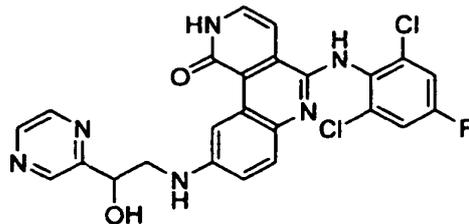
TABLA 11

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR (M+H) ⁺
173		4-(2-Hidroxietil)-N-{1-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}piperidin-9-il}piperidin-1-carboxamida	Calculado: 513,2, Hallado: 513,1
174		N3-[(Dimetilamino)sulfonyl]-N3-metil-N-{1-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-b-alaninamida	Calculado: 549,1, Hallado: 549,1
175		3-Hidroxi-N-{1-oxo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}propanamida	Calculado: 429,1, Hallado: 429,2
176		N-{5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-2-morfolin-4-ilacetamida	Calculado: 516,1, Hallado: 516,0
177		N-{5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-pirazin-2-carboxaimda	Calculado: 495,1, Hallado: 495,0

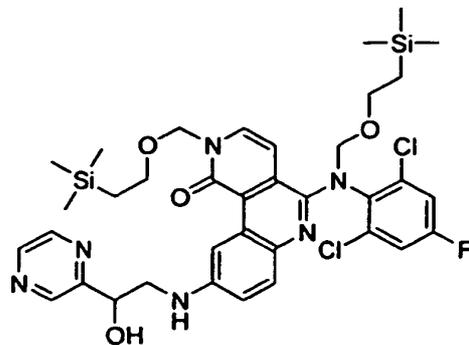
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR (M+H)+.
178		N-{5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-N'-(2-metoxetil) urea	Calculado: 490,1, Hallado: 490,0
179		N-{5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-N,N-dimetilurea	Calculado: 460,1, Hallado: 460,0
180		N-{5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-2-metil-2-morfolin-4-ilpropanamida;	Calculado: 544,1, Hallado: 544,1

Ejemplo 181

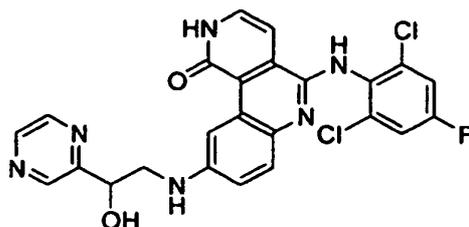


5 5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-hidroxi-2-pirazin-2-iletil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona



Etapa 1: 5-((2,6-Dicloro-4-fluorofenil){[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}amino)-9-[(2-hidroxi-2-pirazin-2-ilet)amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

- 5 A una solución de 9-Bromo-5-((2,6-dicloro-4-fluorofenil){[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}amino)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (Ejemplo 172, Etapa 1) (50 mg, 0,07 mmol) y 2-amino-1-pirazin-2-iletanol (14,6 mg, 0,11 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió L-prolina (2 mg, 0,014 mmol), carbonato potásico (29,7 mg, 0,14 mmol) y Cul (1,3 mg, 7,01 mmol). La solución se calentó hasta 100 °C en un tubo sellado durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título.
- 10 EMBR (ESI) calculado para $C_{36}H_{46}Cl_2FN_6O_4Si_2$ $[M+H]^+$, 771,25; hallado 771,2



Etapa 1: 5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-hidroxi-2-pirazin-2-ilet)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona

- 15 A una solución de 5-((2,6-dicloro-4-fluorofenil){[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}amino)-9-[(2-hidroxi-2-pirazin-2-ilet)amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona (54 mg, 0,070 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa, dando el compuesto del título.

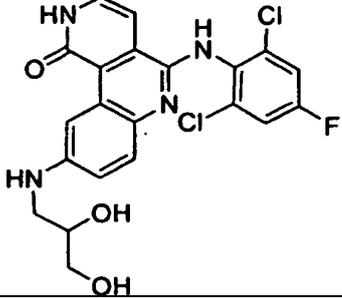
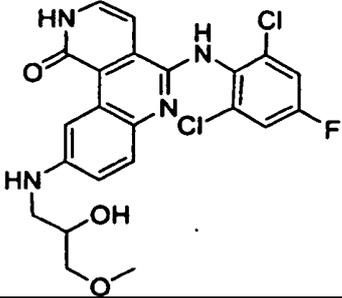
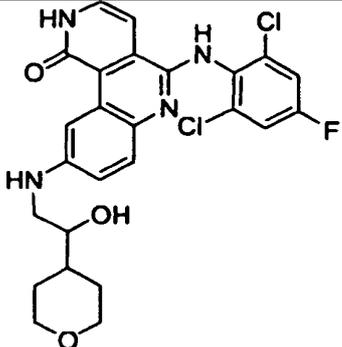
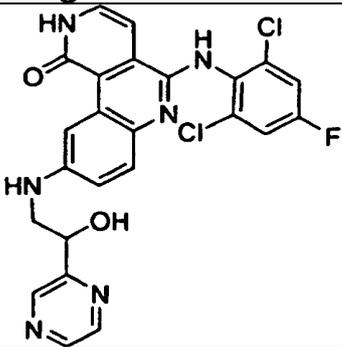
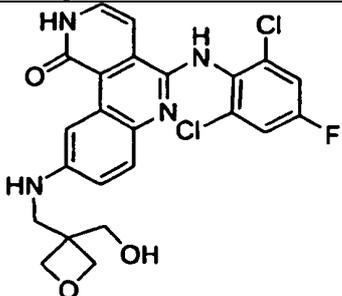
RMN de 1H (600 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,08 (t, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), EMBR (ESI) calculado para $C_{24}H_{18}Cl_2FN_6O_2$ $[M+H]^+$, 511,09; hallado 511,0.

- 20 Los análogos adicionales mostrados más adelante se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos y procedimientos generales anteriores.

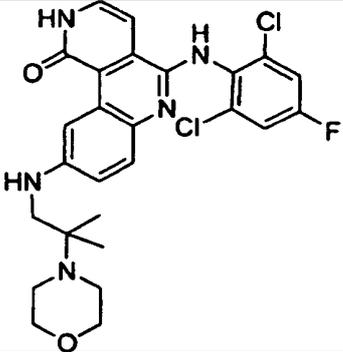
TABLA 12

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR (M+H) ⁺ .
182		5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-morfolin-4-ilet)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin1(2H)-ona	Calculado: 502,1, Hallado: 502,0
183		5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona	Calculado: 501,1, Hallado: 501,0

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR (M+H)+.
184		5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2,3-dihidroxipropil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona	Calculado: 463,1, Hallado: 463,0
185		5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-hidroxi-3-metoxipropil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona	Calculado: 477,1, Hallado: 477,0
186		5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-yl)etil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona	Calculado: 517,1 Hallado: 517,1
187		5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-hidroxi-2-pirazin-2-ilet)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona	Calculado: 511,1, Hallado: 511,0
188		5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona	Calculado: 489,1, Hallado: 489,0

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto	EMBR (M+H)+.
189		5-[(2,6-Dicloro-4-fluorofenil)amino]-9-[(2-metil-2-morfolin-4-ilpropil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1 (2H)-ona;	Calculado: 530,1, Hallado: 530,1

Composición farmacéutica

5 Como forma de realización específica de la presente invención, 100 mg de 6-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil] amino}pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para cargar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

Ensayos biológicos

Ensayo con la enzima JAK1

10 Par el ensayo con la enzima JAK1 las reacciones (50 µl) contenían tampón 5X IVGN (HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 0,01 % de Brij-35, EGTA 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), DTT 2mM, sustrato peptídico 2,0 µM, MgATP 25 µM, enzima JAK1 400 pM y el compuesto sujeto en DMSO al 5 %. Las reacciones se incubaron durante 60 minutos a TA y se inactivaron con 50 µl de 2X tampón de detección de inhibición 2X (EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITON 0,1 %, 47 UM EUROPIO-Py20 y 2,1 mg/ml de estreptavidina-APC). Incubar 1 Ra a TA y leer en un conjunto Victor V3 para leer la transferencia de energía de resonancia fluorescente (Marcador 1: Lance 615, Marcador 2: Lance 665, Para ambos: Retraso= 50 us; ventana de tiempo= 100 us, ciclo: 1.000 us, nivel de transferencia de energía ultrarrápida(103)

15 El sustrato peptídico es aminohexanoil biotina EQEDEPEGDYFEWLE-NH₂ (SEC ID N° 1) en DMSO.

Ensayo de inhibición de la actividad quinasa JAK2 y determinación de la CI₅₀

La actividad quinasa se midió usando una versión modificada del ensayo de tirosina quinasa resuelto por tiempo homogéneo descrito en Park y col. Anal. Biochem. 269, 94-104 (1999).

20 El procedimiento para determinar la potencia de un compuesto para inhibir la quinasa JAK2 comprende las etapas siguientes:

1. Preparar soluciones del compuesto/inhibidor diluidos en serie por 3 en (DMSO) al 100 % a 20X de las concentraciones finales deseadas en una placa de 96 pocillos.
- 25 2. Preparar una mezcla de reacción maestra que contiene MgCl₂ 6,67 mM, NaCl 133,3 mM, Tris-HCl 66,7 mM (pH 7,4), 0,13 mg/ml de BSA, ditiotreitil 2,67 mM, 0,27 de JAK2 recombinante y sustrato peptídico sintético biotinilado 666,7 nM (biotinahx-EQEDEPEGDYFEWLE-CONH₂) (SEC ID N° 1);
- 30 3. En una placa de ensayo negra, añadir 2,5 ml de compuesto/inhibidor (o DMSO) y 37 ml de la mezcla de reacción maestra por pocillo, iniciar la reacción de quinasa mediante la adición de 10 ml de MgATP 75 mM por pocillo, permitir progresar las reacciones durante 80 minutos a temperatura ambiente (las condiciones finales para las reacciones son: Dominio J1 de JAK2 50 nM (Upstate), sustrato 2,0 mM, MgATP 15 mM, MgCl₂ 5 mM, NaCl 100 mM, DTT 2 mM, 0,1 mg/ml de BSA, Tris 50 mM (pH 7,4) y DMSO al 5 %);
4. Detener la reacción de la quinasa con 50 ml de tampón de detención/detección que contiene EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITON X-100 al 0,1 %, anticuerpo PY20 anti-fosfotirosina marcado con Eu-quelato (n° de cat. AD0067, PerkinElmer) y 45 mg/ml de conjugado estreptavidina-alofococianina (n° cat PJ25S, Prozyme); y
- 35 5. Leer las señales HTRF en un lector Victor (PerkinElmer) en modo HTRF tras 60 minutos.

La CI₅₀ se obtuvo ajustando la relación observada entre la concentración del compuesto/inhibidor y la señal de HTRF con una ecuación logística de 4 parámetros.

40 Los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos 1-189 son potentes inhibidores de la actividad JAK2 quinasa recombinante purificada con una CI₅₀ de aproximadamente 0,1 nM -30 mM. Los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos 115-171 son potentes inhibidores de la actividad JAK2 quinasa recombinante purificada con una CI₅₀ de aproximadamente 0,2 nM - 500 nM.

Ensayo con la enzima JAK3

Para el ensayo con la enzima JAK3 las reacciones (50 µl) contenían tampón 5X IVGN (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 0,01 % de Brij-35, EGTA 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), DTT 2mM, sustrato peptídico 2,0 µM, MgATP 25 µM, enzima JAK3 400 pM y el compuesto sujeto en DMSO al 5 %. Las reacciones se incubaron durante 60 minutos a TA y se inactivaron con 50 µl de 2X tampón de detección de inhibición 2X (EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITON 0,1 %, 47 UM EUROPIO-Py20 y 2,,1 mg/ml de estreptavidina-APC). Incubar 1 hora a TA y leer en un conjunto Victor V3 para leer la transferencia de energía de resonancia fluorescente (Marcador 1: Lance 615, Marcadorl 2: Lance 665, Para ambos: Retraso= 50 us; ventana de tiempo= 100 us, ciclo: 1.000 us, nivel de energía ultrarrápida = 103)

El sustrato peptídico es aminohexanoil biotina EQEDEPEGDYFEWLE-NH₂ (SEC ID N° 1. 1) en DMSO.

10 Ensayo con la enzima TYK2

Para el ensayo con la enzima TYK2 las reacciones (50 µl) contenían tampón 5X IVGN (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 0,01 % de Brij-35, EGTA 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), DTT 2mM, sustrato peptídico 2,0 µM, MgATP 15 µM, enzima 125 pM y el compuesto sujeto en DMSO al 5 %. Las reacciones se incubaron durante 60 minutos a TA y se inactivaron con 50 µl de 2X tampón de detección de inhibición 2X (EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITON 0,1 %, 47 UM EUROPIO-Py20 y 2,,1 mg/ml de estreptavidina-APC). Incubar 1 Ra a TA y leer en un conjunto Victor V3 para leer la transferencia de energía de resonancia fluorescente (Marcador 1: Lance 615, Marcadorl 2: Lance 665, Para ambos: Retraso= 50 us; ventana de tiempo= 100 us, ciclo: 1.000 us, nivel de transferencia de energía ultrarrápida(103)

El sustrato peptídico es aminohexanoil biotina EQEDEPEGDYFEWLE-NH₂ (SEC ID N° 1. 1) en DMSO.

20 Ensayo para la actividad proteína quinasa de la familia JAK

Materiales: Conjugado estreptavidina-alofiocianina (SA•APC) y europio-criptato (Eu•K) procedentes de Packard Instrument Company. El conjugado Eu•K pY20 se produjo como se describe en Cummings, R. T.; McGovern, H. M.; Zheng, S.; Park, Y. W. and Hermes, J. D. Use Of A Phosphotyrosine-Antibody Pair As A General Detection Method In Homogeneous Time Resolved Fluorescence-Application To Human Immunodeficiency Viral Protease. Analytical . Biochemistry 1999, 33, 79-93. Las mediciones de la fluorescencia resuelta con tiempo homogéneo (HTRF) se realizaron usando el instrumento Discovery de Packard. El suplemento de cultivo T-stim se obtuvo de Collaborative Biomedical Research. La IL-2 recombinante de ratón procedía de Pharmingen o R & D.

Expresión de quinasa de la familia JAK: Los dominios quinasa de JAK3, TYK2 y JAK2 con marcadores de afinidad "Flag" se expresaron en células Sf9 usando procedimientos estándar con baculovirus. El gen JAK3 humano y el gen TYK2 humano se pueden adquirir de Update (ahora parte de Millipore Corporation). El dominio quinasa de JAK2 humana se clonó de una biblioteca de ADNc MOLT4 (Clonetech).

Ensayo para la actividad proteína quinasa de la familia JAK: La actividad tirosina quinasa se midió mediante detección del péptido fosforilado en tirosina aminohexanoilbiotina-EQEDEPEGDYFEWLE-NH₂ (SEC ID N° . 2); (S en lo sucesivo) detectado mediante fluorescencia resuelta por tiempo usando un anticuepro marcado con europio frente a fosfotirosina (pY20). Las reacciones de fosforilación catalizadas por JAK3(JH1) se llevaron a cabo en un volumen de reacción total de 30 µl. El compuesto se pasó en DMSO al 5 % y se preincubó con tampón enzimático (EB). El EB comprendía tampón 5X IVGN (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, 0,01 % de Brij-35, EGTA 1 mM, 0,1 mg/ml de BSA), DTT 2mM (final) S, enzima JAK3 250 pM (final). El ensayo se realizó a una K_m del ATP (5 mM final) durante de 40 a 80 minutos. Las reacciones se realizaron a temperatura ambiente y se inactivaron con un volumen igual del tampón de inactivación QB) (EDTA 10 mM, HEPES 25 mM, TRITON X-100 0,1 %) que contiene el conjugado SA•APC 50mg/ml yy Py20 conjugado con Eu•K 0,75 nM). Esta mezcla se incubó a temperatura ambiente durante al menos 60 minutos y se leyó en un lector de fluorescencia optimizado a Ex=320 nm y Em₁=665 nm (SA-APC) y Em₂=615 nM (Eu). Los datos se analizaron usando un ajuste 4P estándar en la proporción de los resultados de Em: (EM₁ ÷ EM₂)* 10.000.

45 Ensayo de JAK2 HEL irf1-bla AlphaScreen™ SureFire™ p-STAT5 en 384 pocillos: Principio: Cuando JAK2 se activa y dimeriza, fosforila a STAT5, que se trasloca al núcleo y activa la transcripción de los genes diana. Ensayo AlphaScreen™ SureFire™ p-STAT5 (Perkin Elmer y TGR Biosciences) usa anticuerpo anti-fosfo-STAT5 biotinilado, que es capturado por las perlas del donante recubiertas con estreptavidina y el anticuerpo anti-STAT5 total, que es capturado por las perlasceptoras conjugadas con la proteína A. La línea celular irf1-bla HEL CellSensor™ se creó transduciendo las células HEL 92.1.7 parentales (ATCC) con el vector pLenti-bsd/irf1-bla CellSensor™. Cuando ambos anticuerpos se unen a las proteínas fosfo-STAT5 liberadas por las células HEL irf1-bla, las perlas donantes y receptoras se acercan mucho (<=200nm) y se inicia una cascada de reacciones químicas para producir una señal considerablemente amplificada. Tras la excitación con láser, un fotosensibilizador en la perla donante convierte el oxígeno ambiente en un estado de singlete más excitado. Las moléculas de oxígeno del estado de singlete difunden de un extremo a otro para reaccionar con una sustancia quimioluminiscente en la perla receptor que activa aún más los fluoróforos contenidos dentro de la misma perla. Después, los fluoróforos emiten luz a 520-620 nm. La intensidad lumínica emitida es directamente proporcional a la cantidad de proteínas fosfo-STAT5 liberadas de las células HEL

irfl-bla.

Medio de crecimiento: Medio RPMI 1640 (Invitrogen) con FBS dializado al 10 % ((Invitrogen), 1 pg/ml de blasticidina, NEAA 0,1 mM, piruvato sódico 1 mM y el 1 % de Pen-Strep.

- 5 **Procedimiento:** El día 1, dividir las células HEL irfl-bla a una densidad de 500.000 células/ml. Incubar las células en un matraz de cultivo durante la noche a 37 °C. El día 2, recoger las células y lavarlas una vez con HBSS ((Invitrogen) que contiene el 0,5 % de FBS dializado. Después, sembrar las células a una densidad de 100.000 células/pocillo en 8 ul de HBSS con el 0,5 % de FBS dializado en placas de microtitulación de 384 pocillos. Colocar estas células temporalmente en un incubador a 37 °C y CO₂ al 5 %. Para preparar una placa de compuestos, preparar los compuestos diluidos en serie en DMSO a una concentración madre de 500X. Transferir 2 µl de los compuestos diluidos en serie desde la placa de compuestos a una placa de dilución intermedia que contiene 198 µl de HBSS con el 0,5 % de FBS dializado. Después, transferir 2 µl de los compuestos diluidos intermedios a cada pocillo de la placa celular para obtener una dilución final de 1:500 de cada compuesto de prueba y control. Incubar las placas celulares a 37 °C y CO₂ al 5 % durante 1 hora. Añadir 2,5 ul/pocillo de tampón de lisis 5X desde el kit a las placas celulares. Agitar suavemente las placas durante 5-10 minutos.
- 15 Realizar la mezcla del reactivo de detección A añadiendo juntos 800 µl del tampón de reacción, 20 µl de las perlas aceptoras y 200 µl del tampón de activación. Añadir 15 µl/pocillo de la mezcla de detección A a las palcas celulares y agitar suavemente las placas durante 1-2 minutos. Sellar las placas con una cubierta de adhesivo e incubar a temperatura ambiente durante 2 horas, evitando exposición a la luz. Realizar la mezcla de detección B añadiendo juntos 400 µl del tampón de dilución y 20 µl de las perlas donantes. Añadir 6 µl/pocillo de la mezcla de detección B a las palcas celulares y agitar suavemente las placas durante 1-2 minutos. Sellar las placas con una cubierta de adhesivo e incubar a temperatura ambiente durante 2 horas, evitando exposición a la luz. Leer las placas en un lector de placas para AlphaScreen.
- 20

- Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de pSTAT5 en el ensayo de actividad de HEL irfl-bla AlphaScreen™ SureFire™ p-STAT5 con un punto de inflexión (PI) de < 30 nM. Los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos 115-154 son potentes inhibidores de pSTAT5 en el ensayo de actividad HEL irfl-bla AlphaScreen™ SureFire™ p-STAT5 con un punto de inflexión (PI) de entre 5 nM y 5000 nM.
- 25

- Ensayos de proliferación celular:** Las células CTLL-2 (ATCC) se mantuvieron en el 6 % de suplemento de cultivo T-stim (fuente de IL-2) en medio RPMI-1640 suplementado con el 10 % de suero bovino fetal, piruvato sódico 1 mM, β-mercaptoetanol 50 mM, L-glutamina 1,4 mM y HEPES 10 mM, dextrosa 1 mg/ml, aminoácido esencial 0,04 mM, aminoácidos no esenciales 0,02 mM, penicilina y estreptomina (H10). El día antes de usar en el ensayo de proliferación, se lavaron las células y se resuspendieron en el 0,3 % de T-stim a una concentración celular de 5 x 10⁵/ml. Al día siguiente se lavaron las células y se sembraron a 0,2 – 1 x 10⁵ células/pocillo en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos (CoStar). 0,05 ng/ml de IL2 recombinante de ratón (Pharmingen), con o sin compuesto de prueba, o 20 ng/ml de PMA (Sigma) y se añadió 1 µCi/pocillo [³H]-timidina. Después de cultivar durante la noche se recogieron las células con una alfombra de filtro de fibra de vidrio (Wallac) y un cosechador Tomtek. La incorporación de tritio se midió mediante recuento con centelleo líquido en un contador de centelleo Topcount (Packard).
- 30
- 35

Los compuestos de la presente invención descritos en los Ejemplos 1-189 son potentes inhibidores de la actividad JAK3 quinasa recombinante purificada con una CI₅₀ de aproximadamente 0.8 nM - < 3 µM.

- 40 Aunque se han descrito varias realizaciones de la presente invención, es evidente que los ejemplos básicos se pueden modificar para proporcionar otras realizaciones abarcadas por la presente invención. Por tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención se definirá en las reivindicaciones adjuntas en lugar de en las realizaciones específicas, que se han representado a modo de ejemplo,

LISTADO DE SECUENCIAS

- 45 <110> Merck & Co., Inc.
Siu, Tony
Young, Jonathan
Altman, Michael
Northrup, Alan
- 50 Katcher, Matthew
Kumarasinghe, Ellalahewage Sathyajith
Kozina, Ekaterina
Peterson, Scott
Childers, Matthew

55

<120> INHIBIDORES DE LAS QUINASAS JANUS

ES 2 392 600 T3

<130> MRL-ONC-22400

<150> 60/993,224

<151> 2007-09-11

<160> 1

5 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<22> Aminoácido completamente sintético

<220>

<221> AMIDACIÓN

<222> (15)...(15)

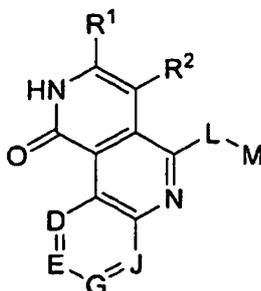
15 <223> Amida de ácido glutámico

<400> 1

Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu
1 5 10 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en la que D es N, NO o CR³;

E es N, NO o CR³;

G es N, NO o CR³;

J es N, NO o CR³;

L es -NH-

M es

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- (a) hidrógeno,
 (b) halo,
 (c) hidroxilo,
 (d) alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, hidroxilo, SO₂NR⁴R⁵, Si(CH₃)₃ y Si(CH₃)₃O(haloalquilo C₁₋₆),
 (e) alqueno C₂₋₆,
 (f) haloalquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₈,
 (g) cicloalquilo C₃₋₈,
 (h) (alquilo C₁₋₆) cicloalquilo C₃₋₈,
 (i) arilo, que está sustituido opcionalmente con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (que está sustituido opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por ciano, halo, hidroxilo y NR⁴R⁵), alqueno C₂₋₆ (que está sustituido opcionalmente con hidroxilo), alquino C₂₋₆ (que está sustituido opcionalmente con hidroxilo o Si(CH₃)₃), O(haloalquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ (que está sustituido opcionalmente con hidroxilo), heteroarilo (que está sustituido opcionalmente en el carbono o en el heteroátomo con R⁸), SO_mNHR⁷, SO_mR⁷, (alquilo C₁₋₆)NHSO_mR⁷, (C=O)R⁸, (C=O)OR⁸, (C=O)NHR⁸, (C=O)NH alquilo C₁₋₃-heterociclilo, (C=NH)NHR⁸, (C=NOR⁸)alquilo C₁₋₃, (C=NO-alquilo C₁₋₃-(C=O)heterociclilo)alquilo C₁₋₃ y (C=NO-alqueno C₂₋₆)alquilo C₁₋₃,
 (j) heteroarilo, que está sustituido opcionalmente en el carbono o en el heteroátomo con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, oxo, arilo y R⁸;
 (k) heterociclilo,
 (l) (alquilo C₁₋₆)arilo, que está sustituido opcionalmente en los grupos alquilo o arilo con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por dos halo y SO_mNHR⁷,
 (m) C(O)R⁸, o
 (n) NR⁴R⁵;
- R¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O(alquilo C₁₋₆), O(haloalquilo C₁₋₆), arilo, heteroarilo, heterociclilo o NR⁴R⁵;
 R² es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, O(alquilo C₁₋₆), O(haloalquilo C₁₋₆), arilo, heteroarilo, heterociclilo o NR⁴R⁵;
 R³ es
- (a) hidrógeno,
 (b) halo,
 (c) hidroxilo,
 (d) alquilo C₁₋₆;
 (e) alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres hidroxilos,
 (f) alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, heteroarilo y NR⁴R⁵;
 (g) haloalquilo C₁₋₆,
 (h) O(alquilo C₁₋₆),
 (i) O(haloalquilo C₁₋₆),
 (j) arilo,
 (k) heteroarilo sustituido opcionalmente en el carbono o en el heteroátomo con de uno a tres

sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por hidroxilo, R⁸, alquilo C₁₋₆ (heterociclilo), CH₂(C=O)OR⁸ y NR⁴R⁵,

- (l) heterociclilo,
 (m) B(OH)₂,
 (n) NR⁴R⁵,
 (o) NHR⁶ o
 (p) NH(C=O)R⁶;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, NR⁴R⁵, -NH(alquilo C₁₋₆)OR⁸, arilo, heteroarilo o heterociclilo (que está sustituido opcionalmente en el carbono o en el heteroátomo con R⁸), en el que dichos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, OR⁸, NR⁸SO₂NR⁴R⁵, heteroarilo o heterociclilo;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, (cicloalquilo C₃₋₆), heterociclilo, (alquilo C₁₋₆)heterociclilo, alquilo C₁₋₆)heteroarilo, en el que dicho grupo alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halo e hidroxilo, y dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en el que dicho alquilo está sustituido opcionalmente con de uno a dos hidroxilos; m es un número entero de cero a dos;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que D es CR³; E es CR³; G es CR³; J es CR³; o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que M es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, hidroxilo y SO₂NR⁴R⁵; arilo, que está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo e hidroxilo), O(haloalquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ (que está opcionalmente sustituido con hidroxilo), heteroarilo y SO_mNHR⁷; o heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con halo; o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que M es arilo, que está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halo e hidroxilo), O(haloalquilo C₁₋₆), cicloalquilo C₃₋₈ (que está opcionalmente sustituido con hidroxilo), heteroarilo y SO_mNHR⁷, o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R³ es hidrógeno, halo, alqueno C₂₋₆ (opcionalmente sustituido con de uno a tres hidroxilos), alqueno C₂₋₆ (opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por hidroxilo, heteroarilo y NR⁴R⁵), heteroarilo (opcionalmente sustituido en el carbono o en el heteroátomo con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por hidroxilo, R⁶, alquilo C₁₋₆(heterociclilo), CH₂(C=O)OR⁸ y NR⁴R⁵) o B(OH)₂; o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

- 5-(Ciclopropilamino)-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(1S)-2-metil-1-(trifluorometil) propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[(2,4,6-trifluorofenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(5-terc-Butil-2-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona
 9-Fluoro-5-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,2-Dimetilpropil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Diclorobencil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(1R)-2-metil-1-(trifluorometil) propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2-Cloro-3,6-difluorofenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(1S)-1-(trifluorometil) propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(1R)-1-(trifluorometil) propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(1-trimetilsilil)metil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(1-metilprop-2-en-1-il)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2-Cloro-4,6-difluorofenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[(1S)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;

- 9-Bromo-5-((1R)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(1-Etil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(5-Terc-butilisoxazol-4-il)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Difluorofenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-((1S)-1-(trifluorometil)propil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-(metilamino)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2-(2,3-Difluorofenil)etil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2-(2,5-Difluorofenil)etil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2-(3,4-Difluorofenil)etil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[[2-(3,4,5-trifluorofenil)etil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2-(3-Cloro-2-fluorofenil)etil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-((1S)-1-(2,6-Diclorofenil)etil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-((1R)-1-(2,6-Diclorofenil)etil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-((1R)-1-(2,6-diclorofenil)etil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-((1S)-1-(2,6-diclorofenil)etil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 4-((9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)metil]bencenosulfonamida;
 3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]bencenosulfonamida;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(etiltio)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 4-((9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-3,5-diclorobencenosulfonamida;
 9-Bromo-5-[(2-metil-1-naftil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[(2,6-diclorofenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2-Cloro-6-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(2-metil-1-naftil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Diclorofenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2-terc-butilpiridin-4-il)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 3-((9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-4-metilbenzonitrilo;
 9-Bromo-5-[(2,5-dimetilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 3-((9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-4-clorobenzonitrilo;
 5-[(3-terc-Butil-1-metil-H-pirazol-5-il)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(2-fenilpiridin-4-il)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[(2-cloro-5-metilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(4-Bromo-5-terc-butil-2-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(5-isopropil-2-metilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 2-3-((9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-4-clorofenil]-2-metilpropanonitrilo;
 9-Bromo-5-[(5-terc-butil-2-metilfenil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-Anilino-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[(5-metil-1,1-dióxido-2,3-dihidro-1-benzotien-6-il)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,4-Dimetil-5-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(Ciclohexilmetil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-((1R)-1-fenilmetil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[1-(2,6-Diclorofenil)etil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-(Bencilamino)-9-bromobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-((1R)-1-fenilmetil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-((1S)-1-fenilmetil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[[1-(2,6-diclorofenil)etil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[[2-feniletil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2-Cloro-5-(metilsulfonil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[[2-fluoro-4-metil-5-(metilsulfonil)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[[2-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(5-Acetil-2-metilfenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(5-Acetil-2-clorofenil)amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Fluoro-5-[[5-(1-hidroxietil)-2-metilfenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2-Cloro-5-(1-hidroxietil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2-Cloro-4-fluoro-5-(1-hidroxietil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-2,4-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 4-((9-Bromo-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino)-3,5-dicloro-N-[(1H-metil-1H-imidazol-2-il)metil]bencenosulfonamida;
 3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-isobutilbencenosulfonamida;
 3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-(2-pirrolidin-1-iletil)bencenosulfonamida;
 3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]bencenosulfonamida;
 3,5-Dicloro-4-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-[(2R)-2-

- hidroxipropil]bencenosulfonamida;
 5-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-2,4-dimetil-N-(piridin-3-ilmetil)bencenosulfonamida;
 5-[[2,4-Dimetil-5-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,4-Dimetil-5-(piperidin-1-ilsulfonil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 N-Ciclopropil-5-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-yl)amino]-2,4-dimetilbencenosulfonamida;
 5-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-2,4-dimetil-N-[(1H-metil-1H-imidazol-2-il)metil]bencenosulfonamida;
 Ácido 3-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbenzoico;
 3-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbenzoato de metilo;
 3-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-4-metilbenzamida;
 3-[(9-Fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metil-N-(morfolin-2-ilmetil)benzamida;
 9-Fluoro-5-[[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[[5-(hidroximetil)-2-metilfenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-fluoro-5-(hidroximetil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2-Cloro-5-[5-(hidroximetil)-2-furil]fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 1,1,1-Trifluoro-N-{3-[(9-fluoro-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il)amino]-4-metilbencil}metanosulfonamida;
 9-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-[[1(S)-1-(trifluorometil)propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil]amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]fenil]amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil]amino)-9-[(3R)-3-hidroxibut-1-in-1-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]fenil]amino)-9-[(3R)-3-hidroxibut-1-in-1-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]fenil]amino)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]fenil]amino)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino)-9-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 Ácido (5-[[2,6-dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-yl)borónico;
 9-Bromo-5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-hidroxibenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]benzo [c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2-Cloro-4,6-difluorofenil]amino]-9-(H-pirazol-5-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-(1-Metil-1 H-pirazol-4-il)-5-[[2,4,6-trifluorofenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-(2H)-ona
 9-(2-Aminopirimidin-5-il)-5-[[2,4,6-trifluorofenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-[6-(Hidroximetil)piridin-3-il]-5-[[2,4,6-trifluorofenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5-[[1(S)-2-metil-1-(trifluorometil)propil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-(1H-pirazol-5-il)-5-[[2,4,6-trifluorofenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-[(3R)-3-hidroxibut-1-in-1-il]benzo[c]-2-naftiridin1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-[(3S)-3-hidroxibut-1-in-1-il]benzo[c]-2-naftiridin1(2H)-ona;
 9-Bromo-5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil](metil)amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[(2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino)-9-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il]benzo[c]-2-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino)-9-[(3R)-3-hidroxibut-1-in-1-il]benzo[c]-2,6-naftiridin1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-(1H-pirazol-5-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-(1,3-tiazol-2-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 9-(2-aminopirimidin-5-il)-5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-(piridin-2-iletinil)benzo[c]-2,6-naftiridin1(2H)-ona;
 9-(3-amino-3-metilbut-1-in-1-il)-5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino]benzo[c]-2-naftiridin-1(2H)-ona;
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-[1-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-(1-isobutil-1H-pirazol-4-il)benzo[c]-2,6-naftiridin1(2H)-ona;
 [4-(5-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin9-il)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo
 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil]fenil]amino)-9-[1-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-4-il]benzo [c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
 3,5-Dicloro-4-[[9-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-5-il]amino]bencenosulfonamida;
 3,5-Dicloro-4-[[1,2-dihidro-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-oxobenzo[c][2,6]naftiridin-5-il]amino]-bencenosulfonamida

- 5-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 6-[(2-Cloro-4,6-difluorofenil)amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 5 6-[[2,4,6-Trifluorofenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[2-Fluoro-6-(Trifluorometil)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[2,6-Dicloro-4-(trifluorometil)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[2,6-Dicloro-4-(trifluorometoxi)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]bencenosulfonamida;
- 10 6-[[1(S)-(Trifluorometil)propil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[1(S)-2,2,2-Trifluoro-1-metiletil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[3,5-Dicloropiridin-4-il]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona
- 4-Metil-3-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]bencenonitrilo;
- 6-[(2,6-Dicloro-4-[(1R)-1-hidroxi-etil]fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 15 6-[[2,6-Dicloro-4-[(1S)-1-hidroxi-etil]fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 5-[[2-Cloro-5-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2-Cloro-4-fluoro-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]-9-fluorobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 9-Fluoro-5-[[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-metilfenil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 20 2-Óxido de 6-[[2,6-dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 7-Bromo-6-[[2,6-Dicloro-4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[2,6-Dicloro-4-(-1H-pirazol-5-il)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[2-Cloro-6-fluoro-4-(1H-pirazol-5-il)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[2,6-Difluoro-4-(1-hidroxiciclopropil)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 25 {3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]fenil}(trifluorometil)sulfoniolato;
- 6-[[2,6-Dicloro-4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-il-1-il)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[(2,6-Dicloro-4-[(1E)-3-hidroxi-3-metilbut-1-en-1-il]fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[(2,6-Dicloro-4-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[(2,6-Dicloro-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 30 3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]benzonitrilo;
- 6-[[4-(1-Amino-1-metiletil)-2,6-diclorofenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 5-[[5-(1-Amino-1-metiletil)-2-metilfenil]amino]-9-bromobenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 6-[[2,6-Dicloro-4-[[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona
- 6-[[2,6-Dicloro-4-(-1H-1,2,3-triazol-1,2-il)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 35 6-[[2-Cloro-6-fluoro-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 3,5-Dicloro-4-[(10-oxo-9,10-dihidropirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-6-il)amino]bencenocarboxiamida;
- 6-[(2,6-Dicloro-4-[N-etoxietanimidoil]fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[(2,6-Dicloro-4-[(N-(2-morfolin-4-il-2-oxoetoxi)etanimidoil]fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona
- 6-[(2,6-Dicloro-4-[(N-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etanimidoil]fenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 40 6-[[4-[N-(terc-Butoxi)etanimidoil]-2,6-diclorofenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 6-[[4-[N-(Aliloxi)etanimidoil]-2,6-diclorofenil]amino]pirido[4,3-c]-1,6-naftiridin-10(9H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-9-morfolin-4-ilbenzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 4-(2-Hidroxi-etil)-N-{1-oxo-5-[[2,4,6-trifluorofenil]amino]-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}piperazin-1-carboxamida
- 45 N3-[(Dimetilamino)sulfonil]-N3-metil-N-{1-oxo-5-[[2,4,6-trifluorofenil]amino]-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-b-alaninamida;
- 3-Hidroxi-N-{1-oxo-5-[[2,4,6-trifluorofenil]amino]-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}propanamida;
- N-{5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-2-morfolin-4-ilacetamida;
- N-{5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-pirazin-2-carboxamida;
- 50 N-{5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-N'-(2-metoxetil) urea;
- N-{5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-N,N-dimetilurea;
- N-{5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-1-oxo-1,2-dihidrobenzo[c]-2,6-naftiridin-9-il}-2-metil-2-morfolin-4-ilpropanamida;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-9-[[2-hidroxi-2-pirazin-2-iletal]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 55 5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-9-[[2-morfolin-4-iletal]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-9-[[3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-9-[[2,3-dihidroxipropil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-9-[[2-hidroxi-3-metoxipropil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-9-[[2-hidroxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-yl)etil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 60 5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-9-[[2-hidroxi-2-pirazin-2-iletal]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-9-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- 5-[[2,6-Dicloro-4-fluorofenil]amino]-9-[[2-metil-2-morfolin-4-ilpropil]amino]benzo[c]-2,6-naftiridin-1(2H)-ona;
- o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 65 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo

con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar en terapia.

5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar en el tratamiento o la prevención de trastornos mieloproliferativos o cáncer.

10 11. El uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos mieloproliferativos o cáncer.

12. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo y otro agente anticanceroso.