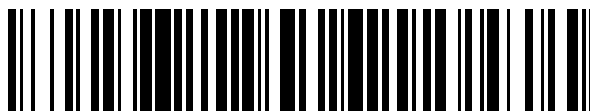


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 326**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07863038 .1**
96 Fecha de presentación: **17.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2097416**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54 Título: **Compuestos basados en azaquinolona que presentan actividad inhibidora de prolil hidroxilasas, composiciones y usos de los mismos**

30 Prioridad:
18.12.2006 US 875706 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.12.2012

73 Titular/es:
**AMGEN, INC (100.0%)
PATENT OPERATIONS, M/S 28-2-C ONE AMGEN
CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:
**ALLEN, JENNIFER R.;
BISWAS, KAUSTAV;
CAO, GUO-QIANG;
GOLDEN, JENNIFER E.;
MERCEDE, STEPHANIE;
PETERKIN, TANYA;
REED, ANTHONY y
TEGLEY, CHRISTOPHER M.**

74 Agente/Representante:
MILTENYI, Peter

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).

ES 2 393 326 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos basados en azaquinolona que presentan actividad inhibidora de prolil hidroxilasas, composiciones y usos de los mismos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que pueden inhibir prolil hidroxilasas tales como HIF prolil hidroxilasas, a compuestos que modulan los niveles de HIF, compuestos que estabilizan HIF, a composiciones que comprenden los compuestos y a métodos para su uso para controlar los niveles de HIF. Los compuestos y las composiciones pueden usarse para tratar enfermedades o estados modulados por HIF tales como isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión arterial sistémica, talasemia, diabetes, cáncer y trastornos inflamatorios.

Antecedentes de la invención

- 15 El factor de transcripción celular HIF (factor inducible por hipoxia) ocupa una posición central en la homeostasis de oxígeno en una amplia gama de organismos y es un regulador clave de las respuestas a la hipoxia. Los genes regulados por la actividad transcripcional de HIF pueden desempeñar papeles críticos en la angiogénesis, la eritropoyesis, la producción de hemoglobina F, el metabolismo energético, la inflamación, la función vasomotora, la apoptosis y la proliferación celular. HIF también puede desempeñar un papel en el cáncer, en el que comúnmente está regulado por incremento, y en las respuestas fisiopatológicas a la isquemia y la hipoxia.

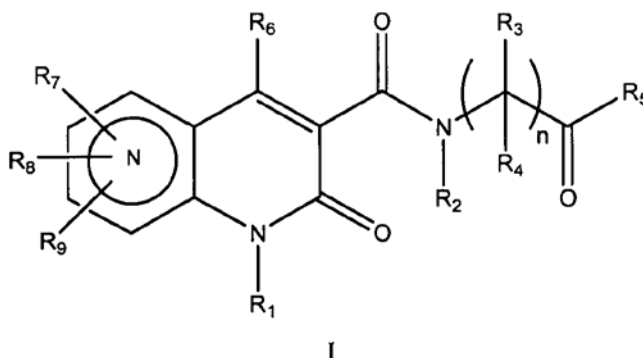
- 20 El complejo transcripcional de HIF comprende un heterodímero $\alpha\beta$: HIF- β es una proteína nuclear constitutiva que dimeriza con subunidades de HIF- α reguladas por oxígeno. La regulación por oxígeno se produce a través de hidroxilación de las subunidades de HIF- α , que entonces se destruyen rápidamente por el proteasoma. En células oxigenadas, la proteína supresora de tumores de von Hippel-Lindau (pVHL) se une a subunidades de HIF- α hidroxiladas, promoviendo de ese modo su proteólisis dependiente de ubiquitina. Este proceso se suprime en condiciones hipóxicas, estabilizando HIF- α y promoviendo la activación transcripcional por el complejo de HIF $\alpha\beta$. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense 6.787.326.

- 25 La hidroxilación de subunidades de HIF- α puede producirse en residuos de prolina y asparagina y puede estar mediada por una familia de enzimas dependientes de 2-oxoglutarato. Esta familia incluye las isozimas de HIF prolil hidroxilasa (PHD), que hidroxilan Pro 402 y Pro 564 de HIF1 α humana, así como el factor de inhibición de HIF (FIH), que hidroxila Asn 803 de HIF1 α humana. La inhibición de FIH o las PHD conduce a la activación transcripcional y la estabilización de HIF. Véase, por ejemplo, Schofield y Ratcliffe, Nature Rev. Mol. Cell Biol., Vol. 5, páginas 343-354 (2004).

Sumario de la invención

Se proporcionan en el presente documento las siguientes realizaciones de la invención:

1. Al menos un compuesto de fórmula I:



- 35 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo y mezclas de cualquiera de los anteriores, en el que:

n es 1

cada R_1 se elige independientemente de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido;

- 40 R_2 se elige de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

sustituido;

R₃ y R₄ se eligen independientemente de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido;

5 R₅ es OH;

R₆ es OH;

10 cada uno de R₇, R₈ y R₉ se elige independientemente de H, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquino de 2 a 6 átomos de carbono, un alquino de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, NR_{3a}R_{4a}, C(O)OH, OR_{12a}, SR_{12a}, SO₂R₁₂, CN, NO₂, halógeno, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, heteroarilalquilo en el que el grupo heteroarilo comprende desde 5 hasta 10 miembros en los que desde 1 hasta 3 son heteroátomos seleccionados de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heteroarilalquilo sustituido en el que el grupo heteroarilo comprende desde 5 hasta 10 miembros en los que desde 1 hasta 3 heteroátomos se seleccionan de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heterocicloalquilo en el que el grupo heterociclo comprende desde 3 hasta 10 miembros en los que uno o más son heteroátomos seleccionados de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heterocicloalquilo sustituido en el que el grupo heterociclo comprende desde 3 hasta 10 miembros en los que uno o más son heteroátomos seleccionados de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido o -X-R₁₁, en el que:

25 R_{3a} y R_{4a} se eligen independientemente de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, o R_{3a} y R_{4a} pueden unirse juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo de 3 a 6 miembros sustituido;

X se elige de -N(R₁₀)-Y- o -Y-N(R₁₀)-;

30 Y se elige de C(O), SO₂, alqueno, alqueno sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido;

R₁₀ se elige de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido,

35 R₁₁ se elige de H, un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S o un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

40 R₁₂ se elige de un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquino de 2 a 6 átomos de carbono, un alquino de 2 a 6 átomos de carbono sustituido o NR_{3a}R_{4a}; y

R_{12a} se elige de H, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquino de 2 a 6 átomos de carbono, un alquino de 2 a 6 átomos de carbono sustituido;

45 en el que un grupo sustituido se refiere a un grupo en el que se sustituyen independientemente uno o más átomos de hidrógeno por un sustituyente seleccionado de halógeno, -R₃₃, -OH, -OR₃₃, -SR₃₃, -SH o -C(O)OH, en los que cada R₃₃ y R₃₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

y en el que además es cierto al menos uno de los siguientes:

50 R₄ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o

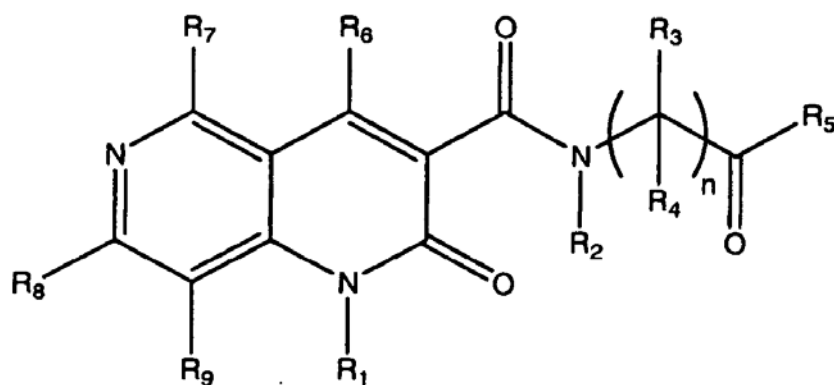
al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S o

un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S; o

al menos uno de R_7 , R_8 y R_9 se elige independientemente de halógeno o un resto sustituido con al menos un halógeno;

5 o

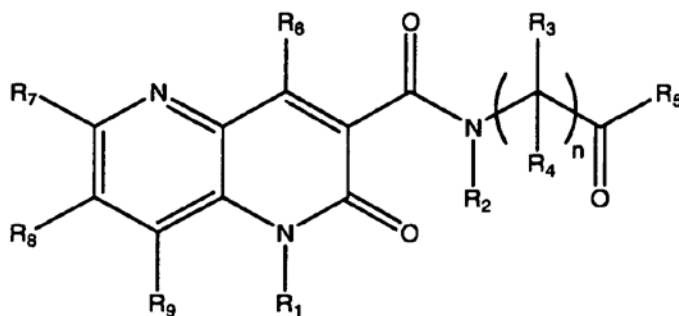
el compuesto de fórmula I tiene la fórmula IV



IV;

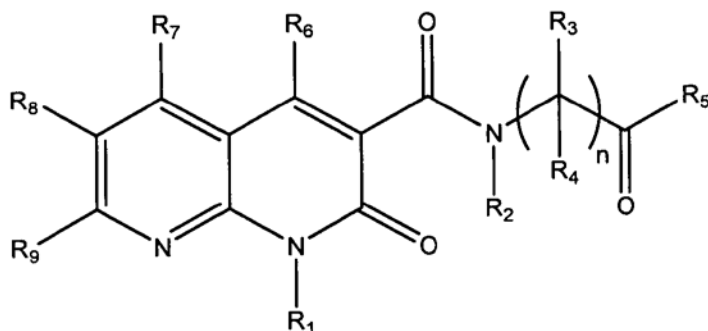
o

10 el compuesto de fórmula I tiene la fórmula V



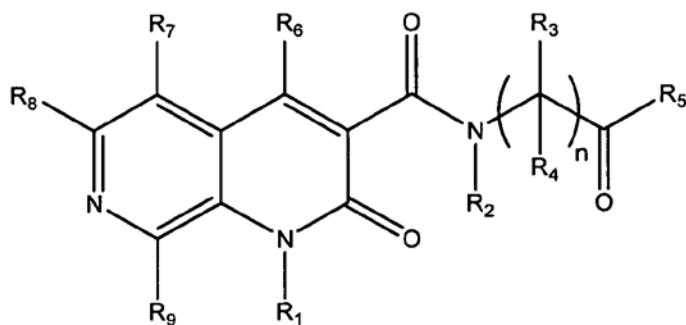
V.

2. El al menos un compuesto según la realización 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula II



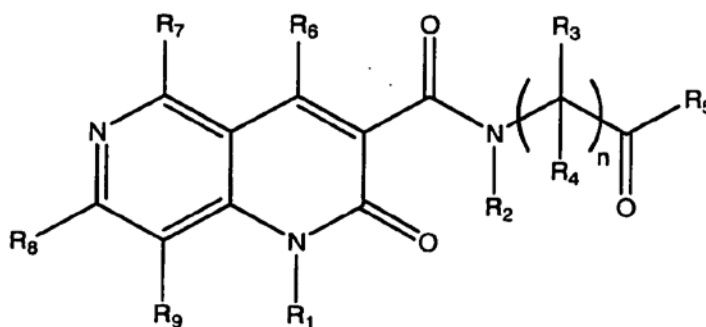
II.

3. El al menos un compuesto según la realización 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula III



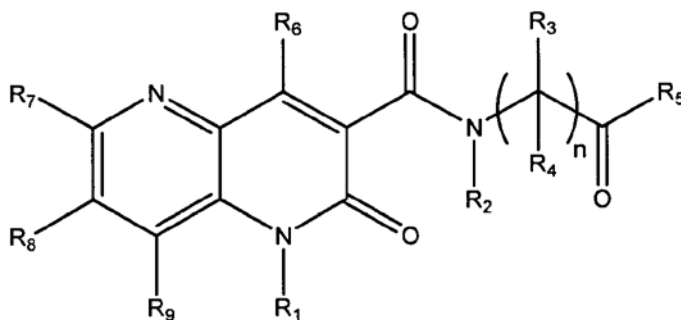
III.

4. El al menos un compuesto según la realización 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula IV



IV.

5. El al menos un compuesto según la realización 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula V

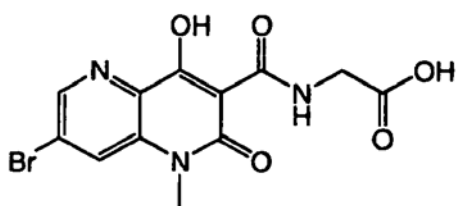


V.

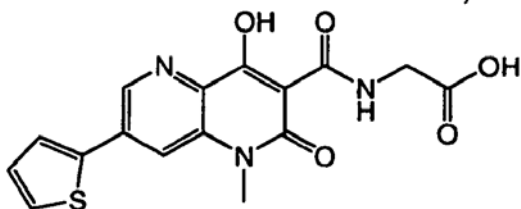
- 5
6. El al menos un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-5, en el que R_4 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
7. El al menos un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que al menos uno de R_7 , R_8 y R_9 es H.
- 10 8. El al menos un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que al menos uno de R_7 , R_8 y R_9 es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S o un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S.
- 15 9. El al menos un compuesto según la realización 8, en el que al menos uno de R_7 , R_8 y R_9 es un heterociclo

de 3 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S.

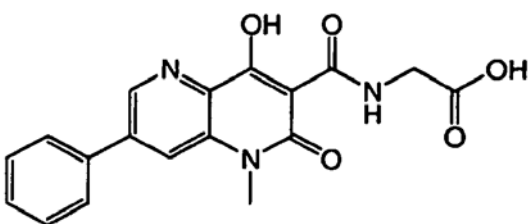
10. El al menos un compuesto según la realización 8, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es , un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S.
- 5 11. El al menos un compuesto según la realización 8, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es un grupo fenilo o fenilo sustituido.
12. El al menos un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ se elige independientemente de halógeno o un resto sustituido con al menos un halógeno.
13. El al menos un compuesto según la realización 12, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es trifluorometilo.
- 10 14. El al menos un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ se elige independientemente de H, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono o un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido.
15. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-6.
- 15 16. Un uso de al menos un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-6, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con hipoxia o isquemia.
17. Un uso de al menos un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-6, en la preparación de un medicamento para tratar anemia.
- 20 18. Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-6, para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con hipoxia o isquemia.
19. Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-6, para uso en el tratamiento de anemia.
20. Un compuesto seleccionado de



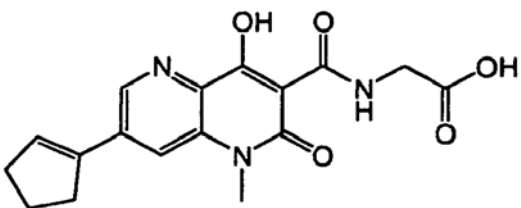
;



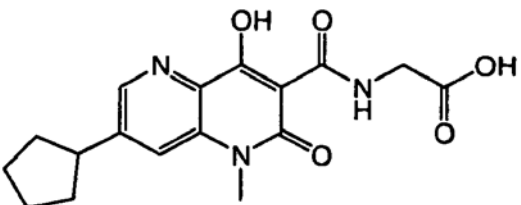
;



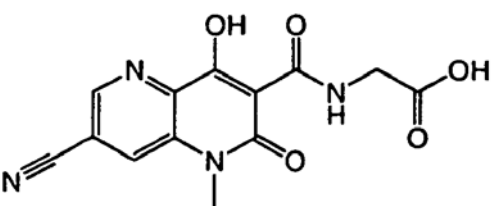
;



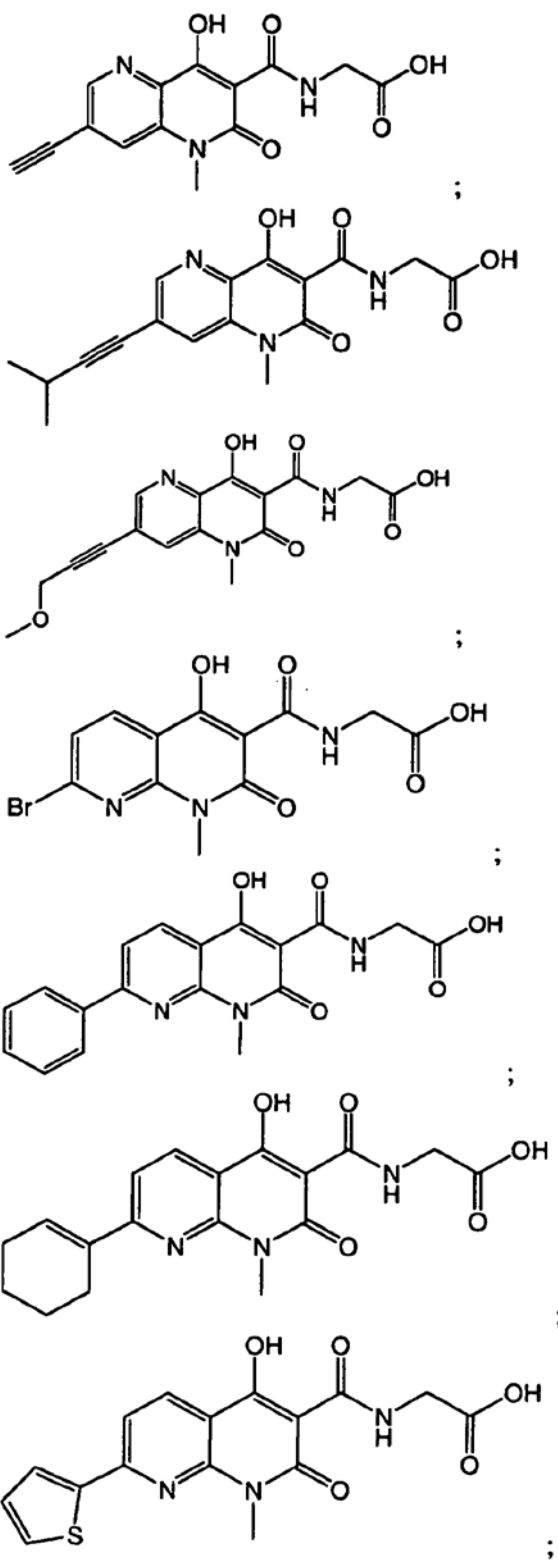
;

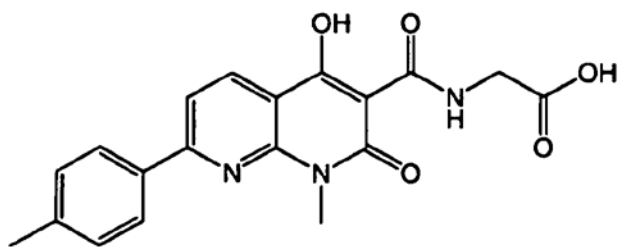


;

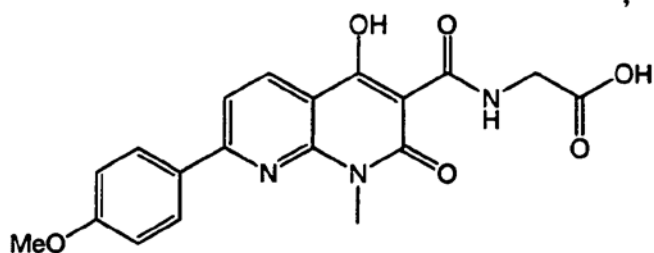


;

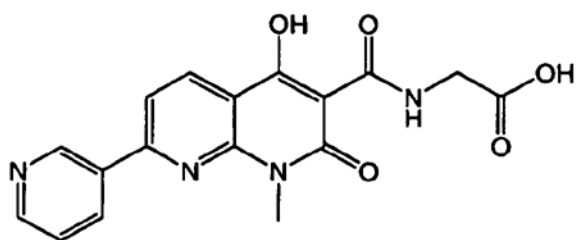




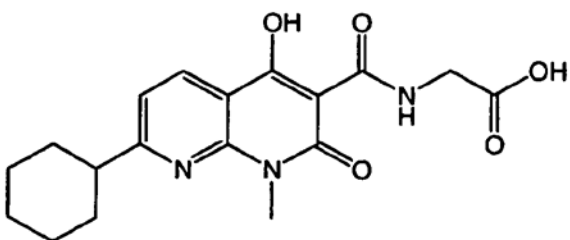
;



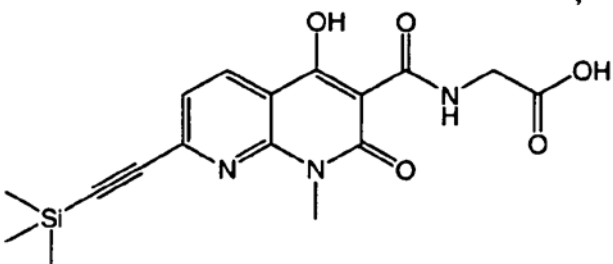
;



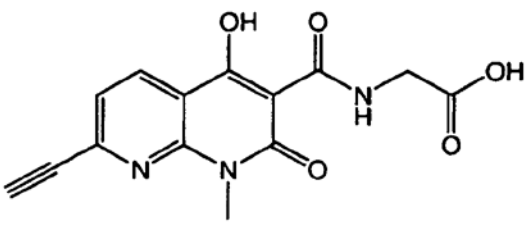
;



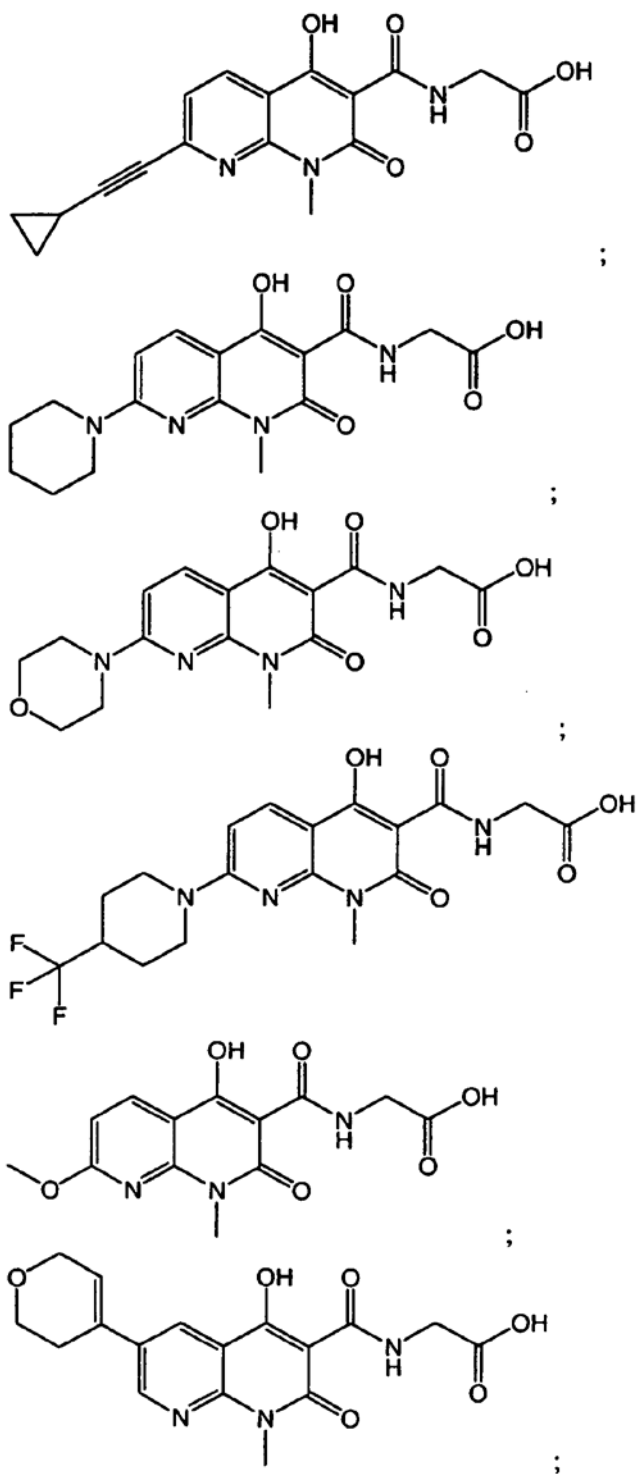
;

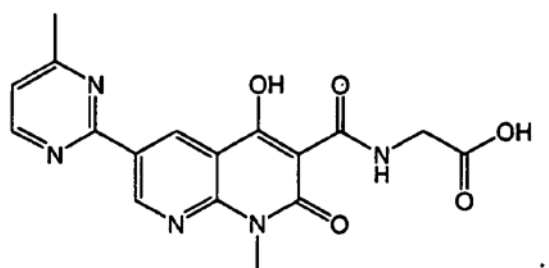


;

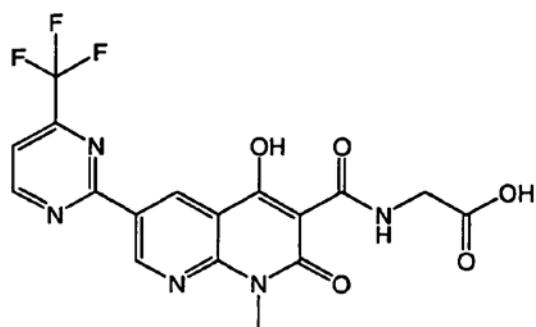


;

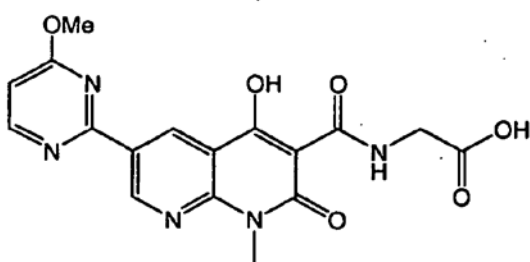




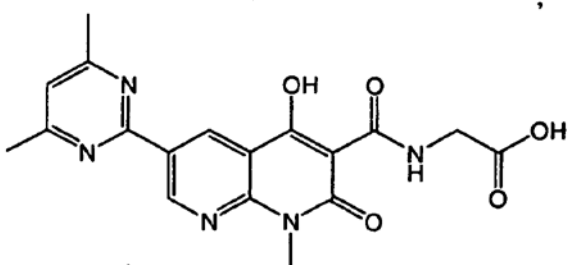
;



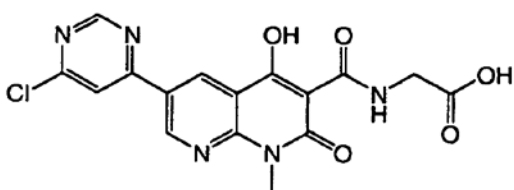
;



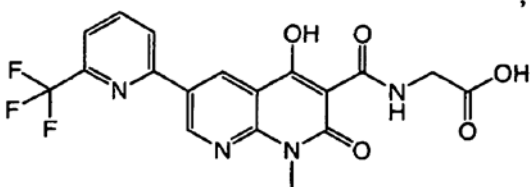
;



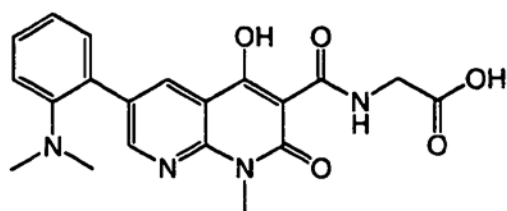
;



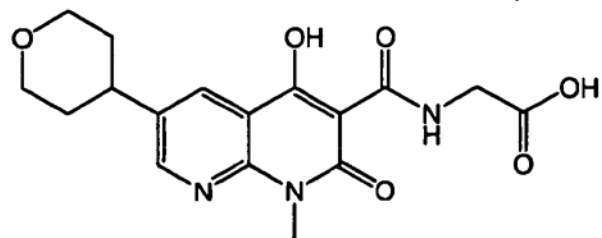
;



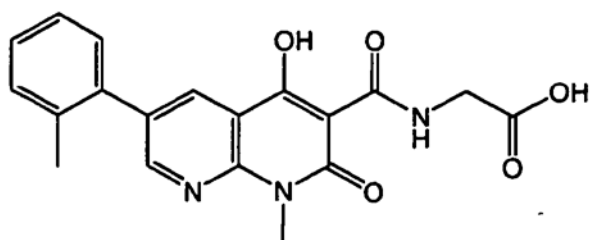
;



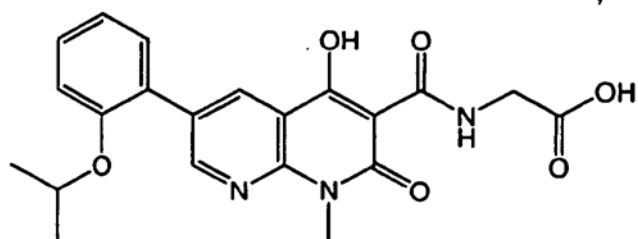
;



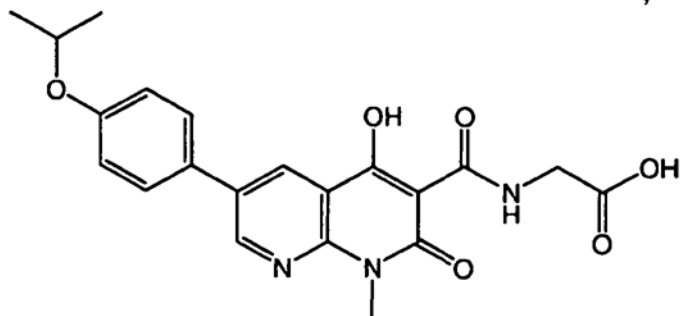
;



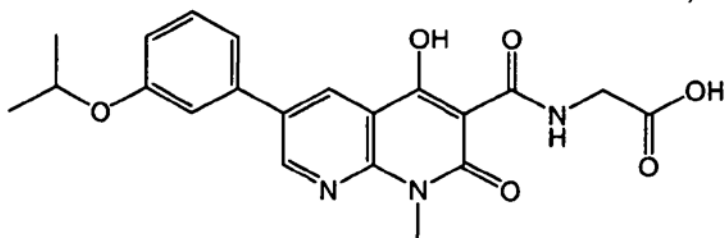
;



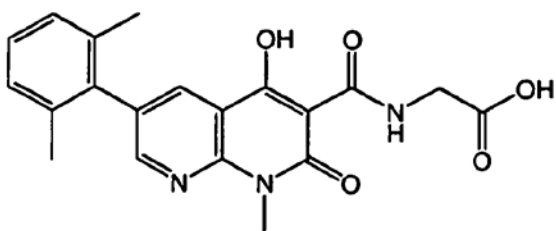
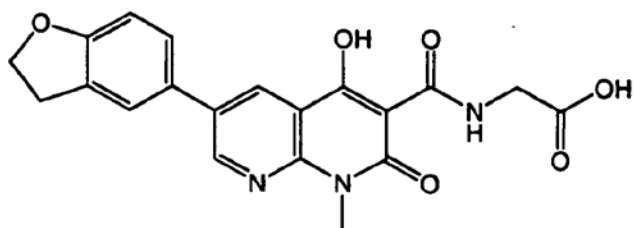
;



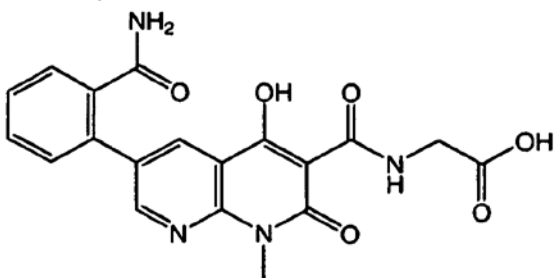
;



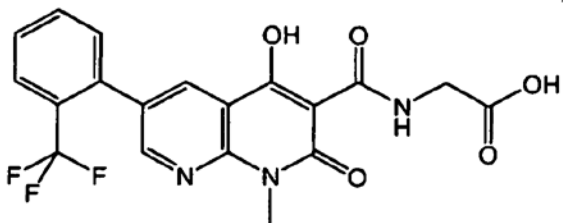
;



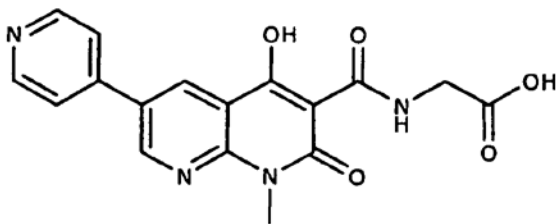
;



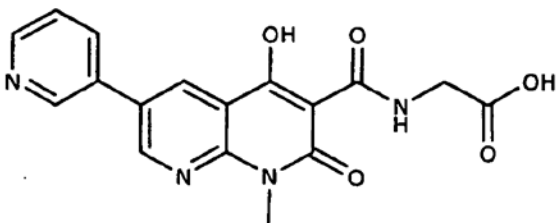
;



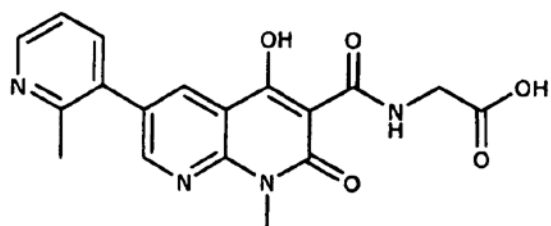
;



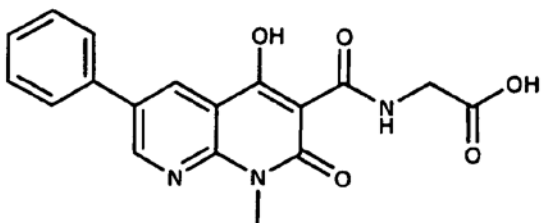
;



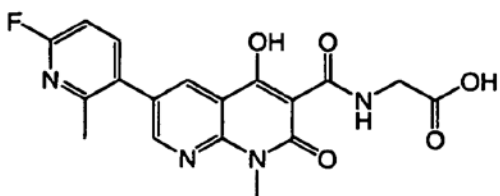
;



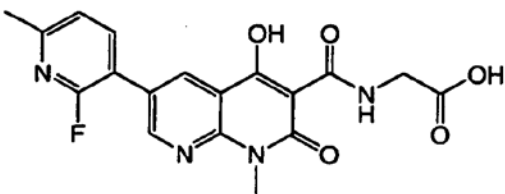
;



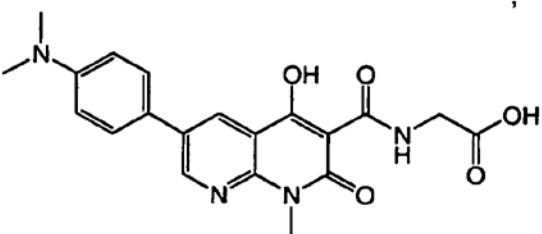
;



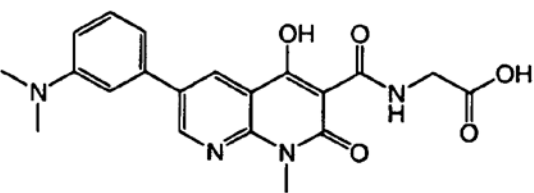
;



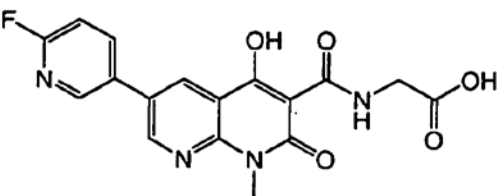
;



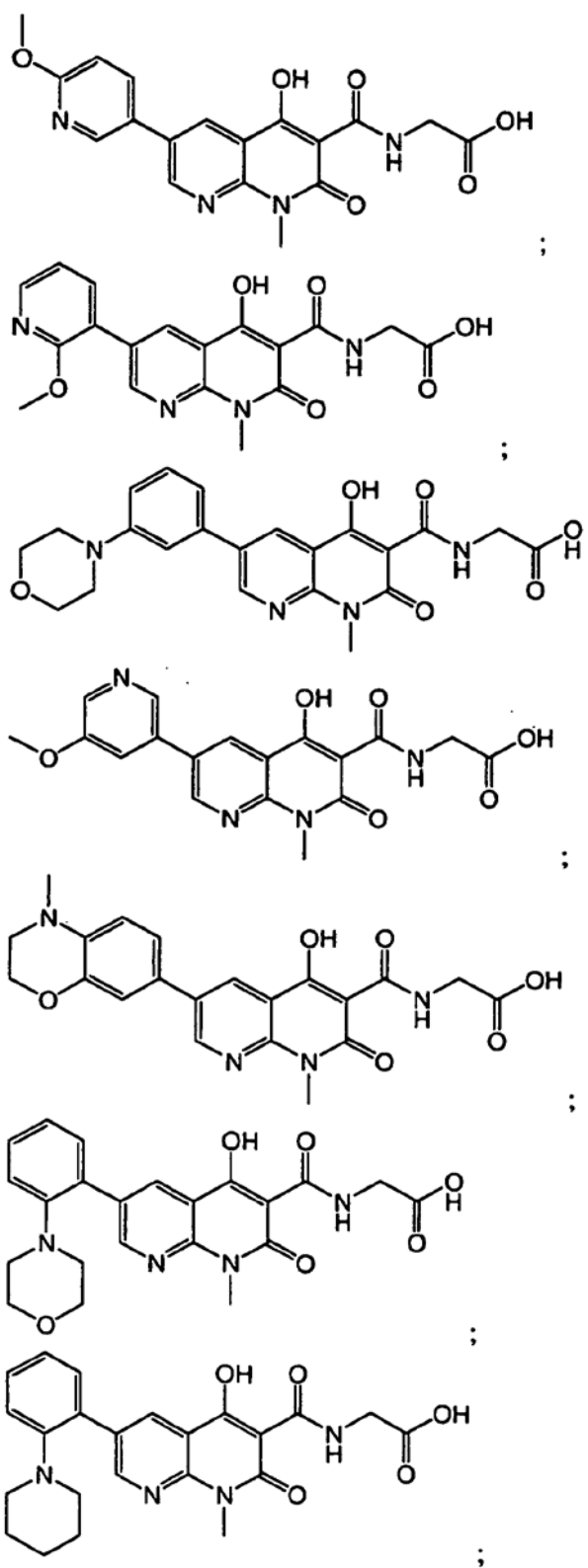
;

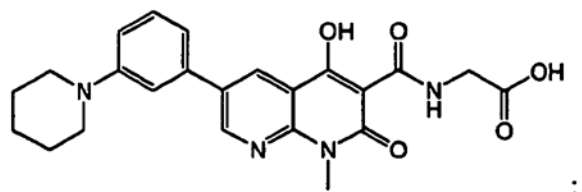


;

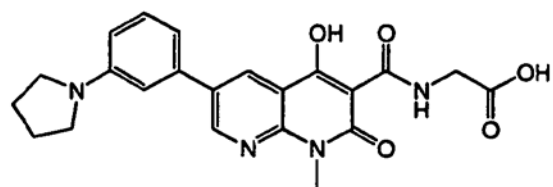


;

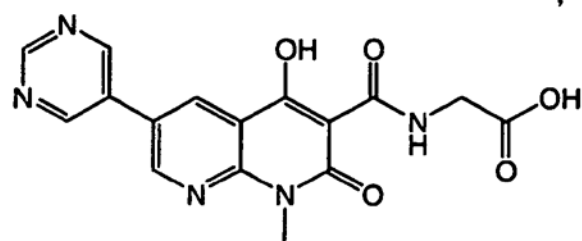




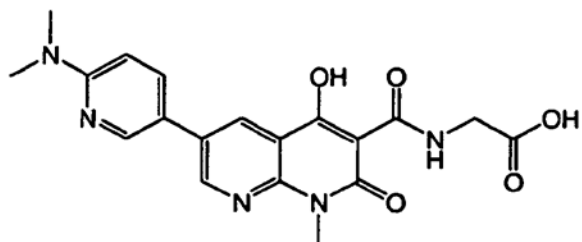
;



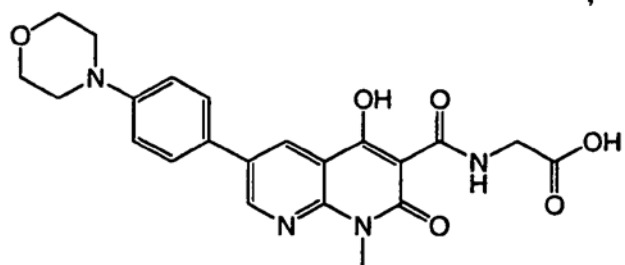
;



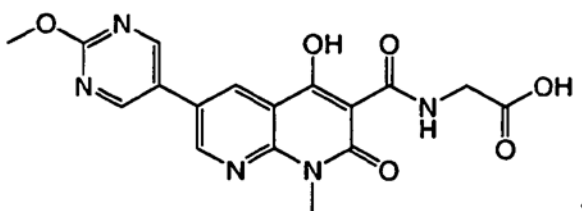
;



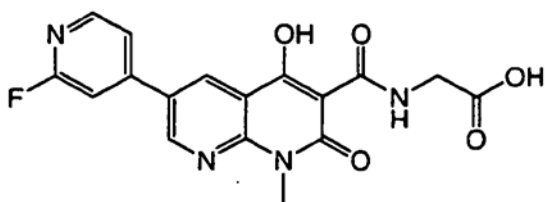
;



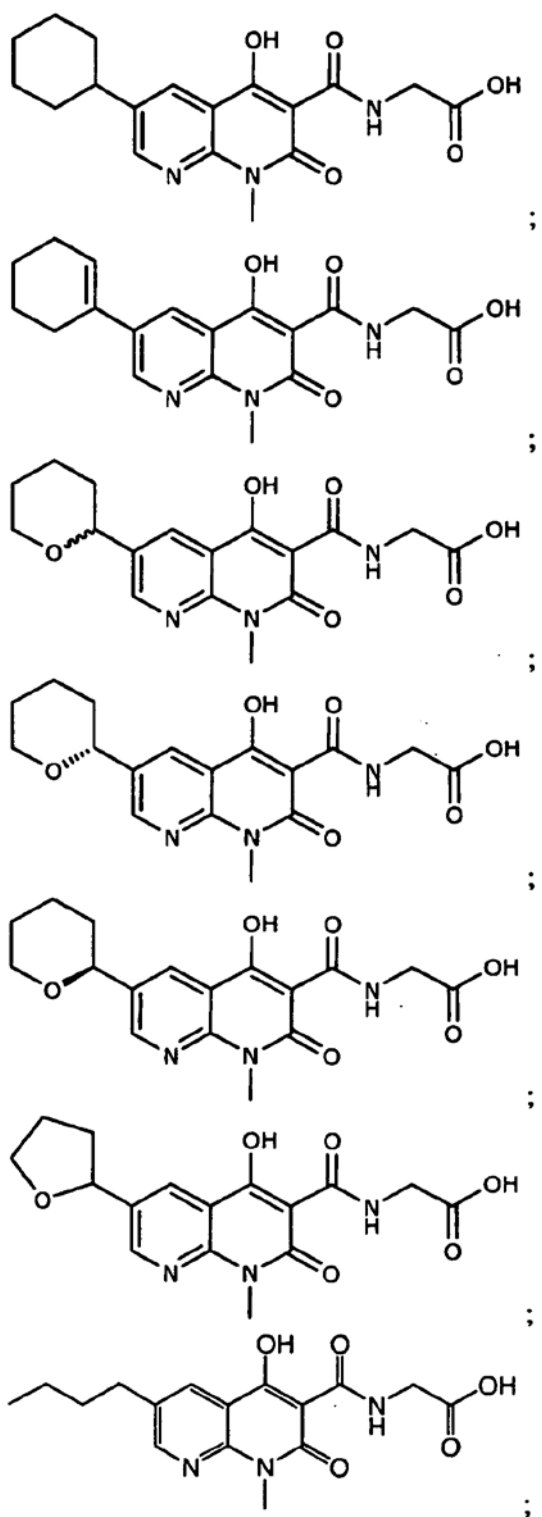
;

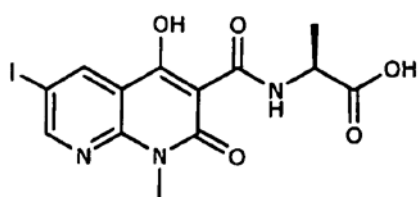


;

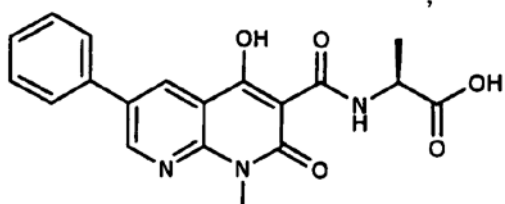


;

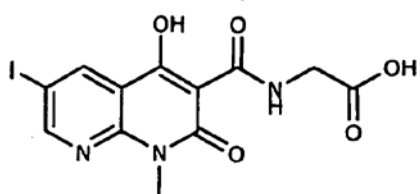




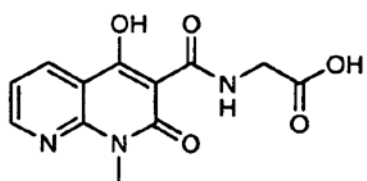
;



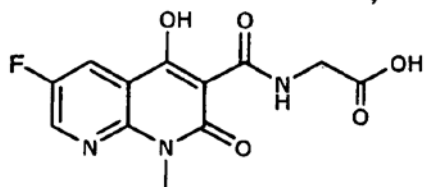
;



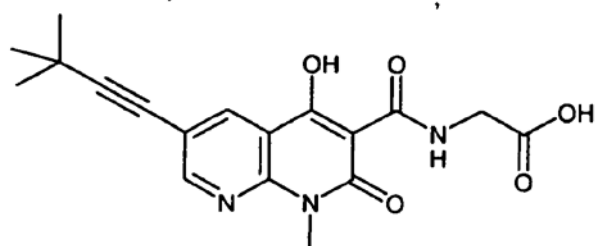
;



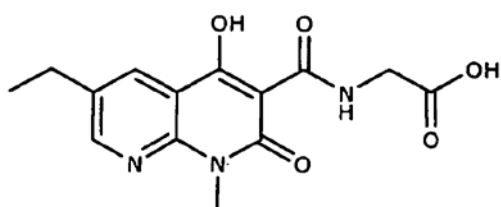
;



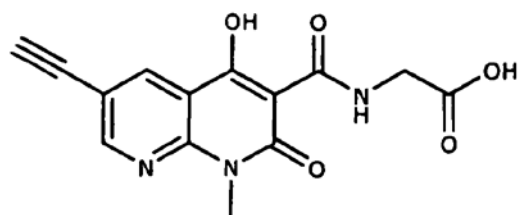
;



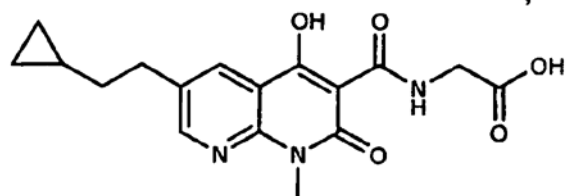
;



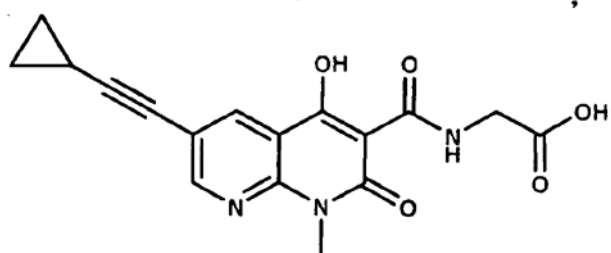
;



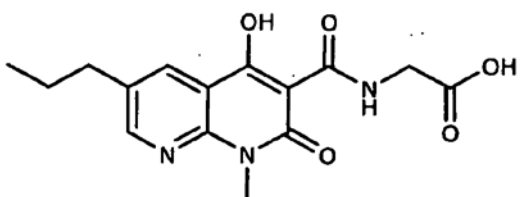
;



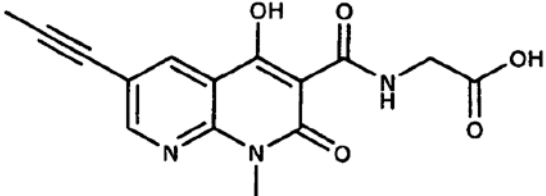
;



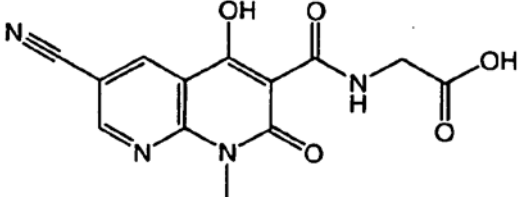
;



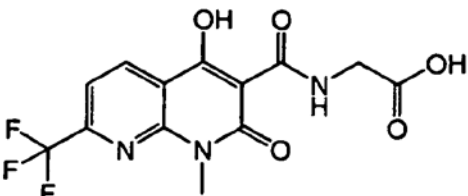
;



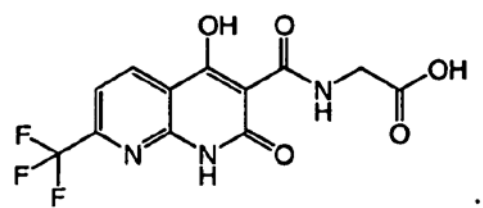
;



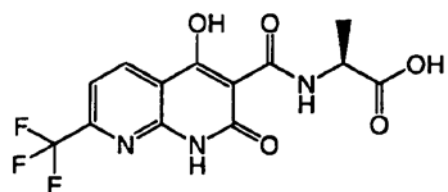
;



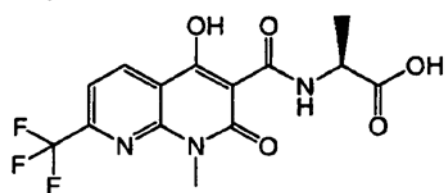
;



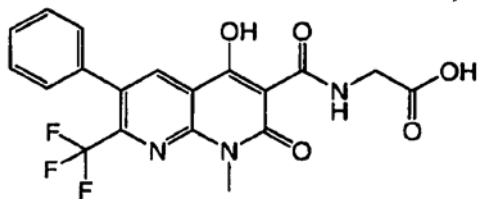
;



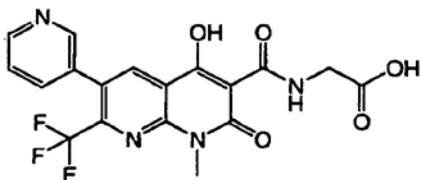
;



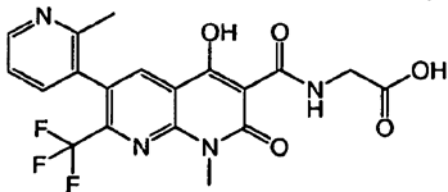
;



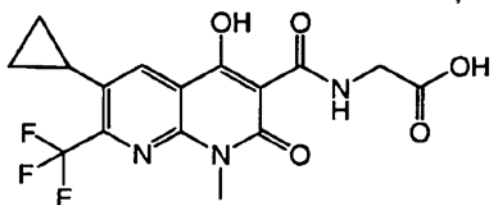
;



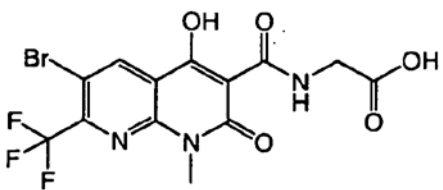
;



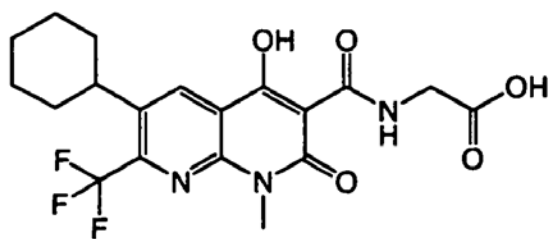
;



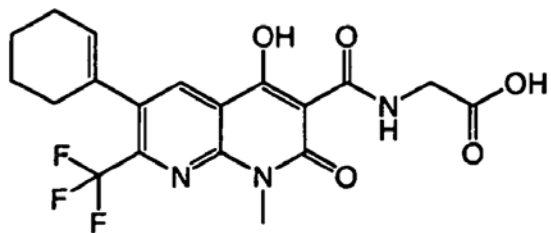
;



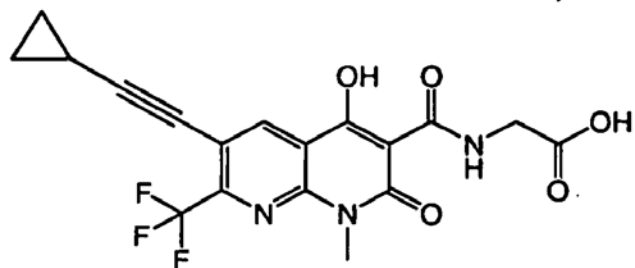
;



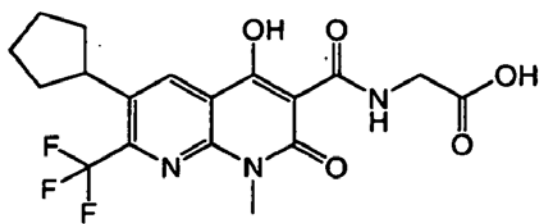
;



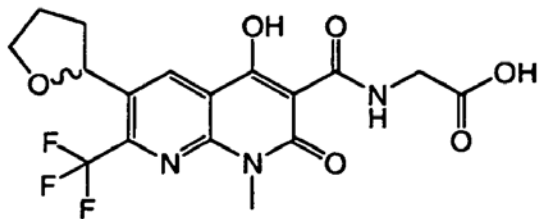
;



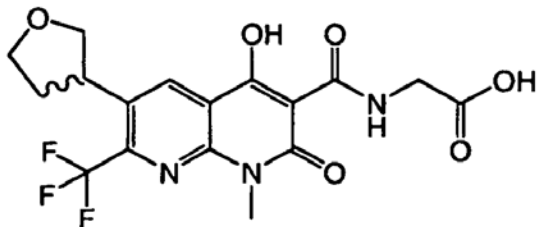
;



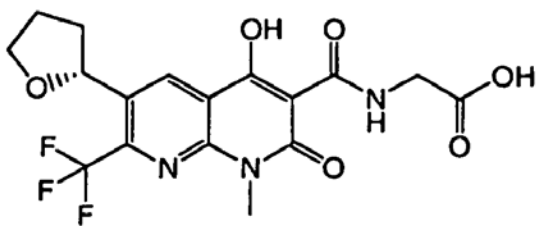
;



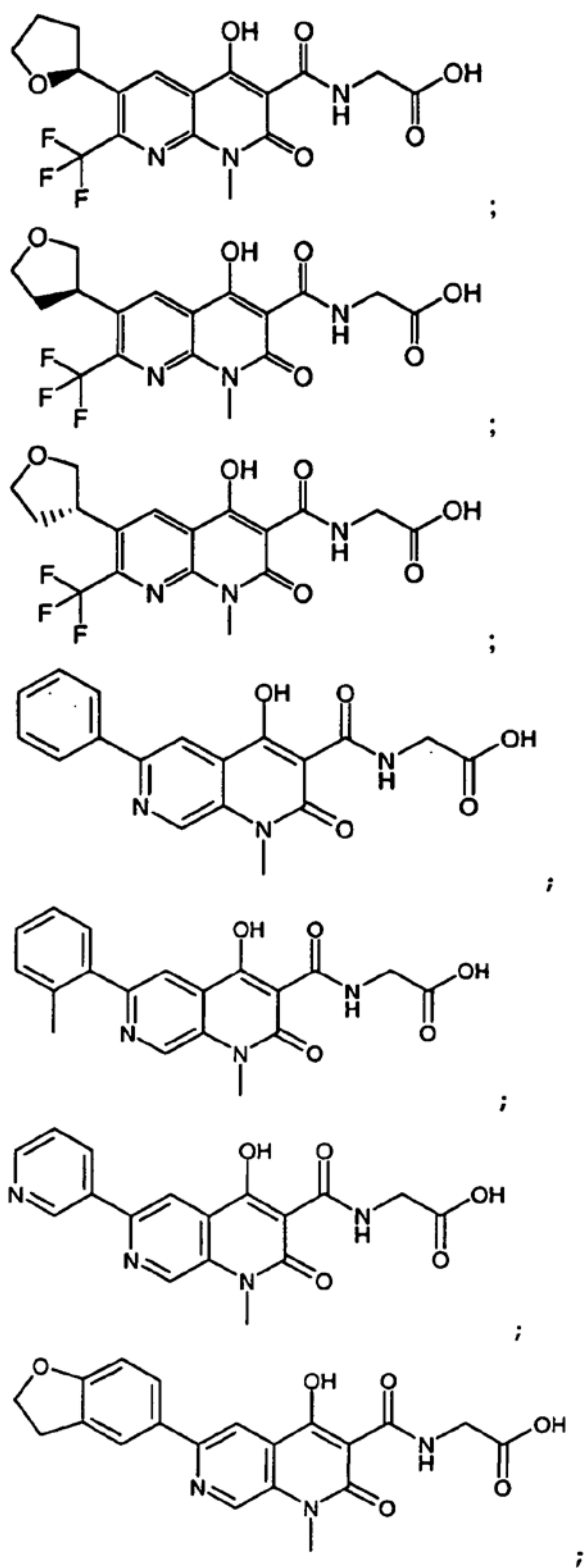
;

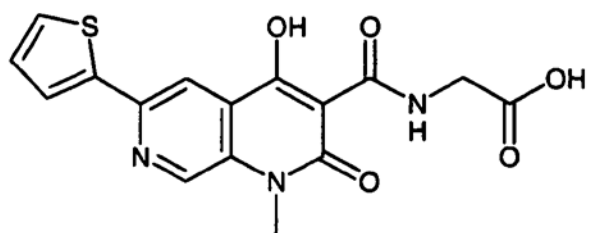


;

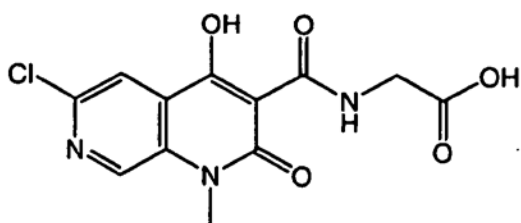
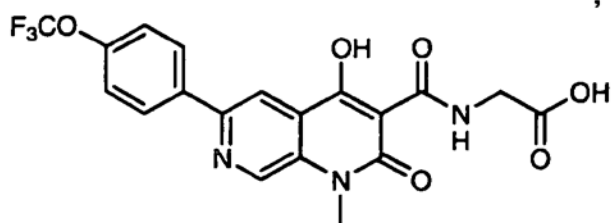


;

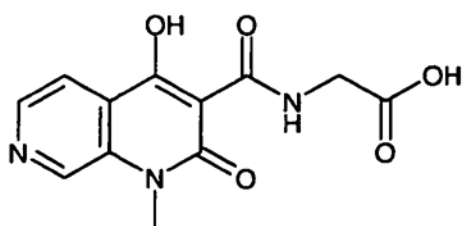




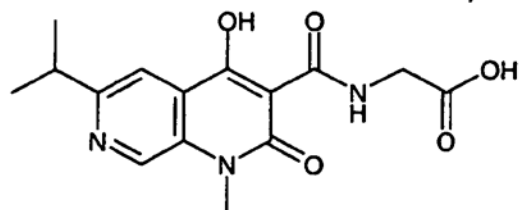
;



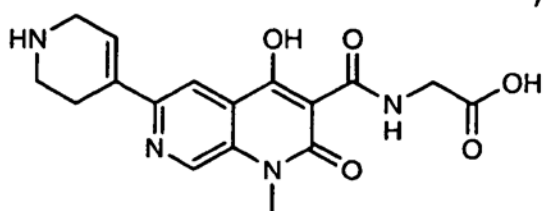
;



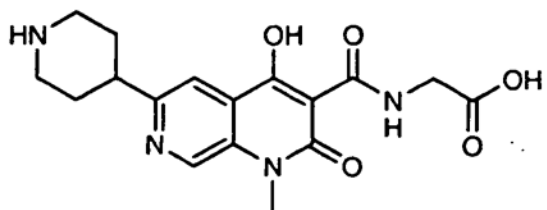
;



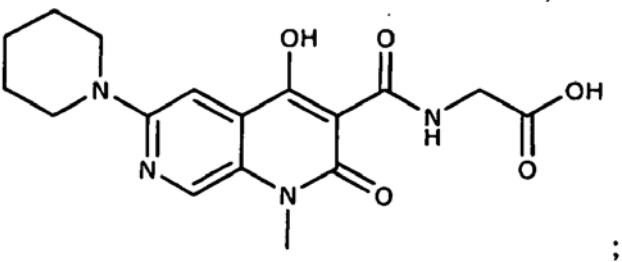
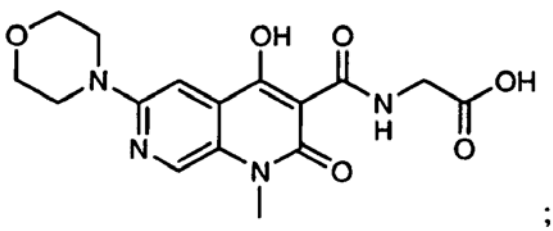
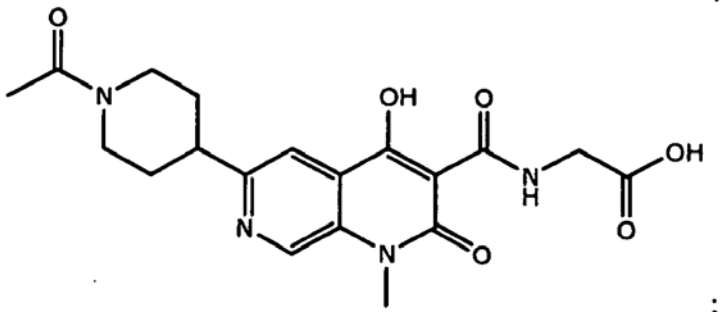
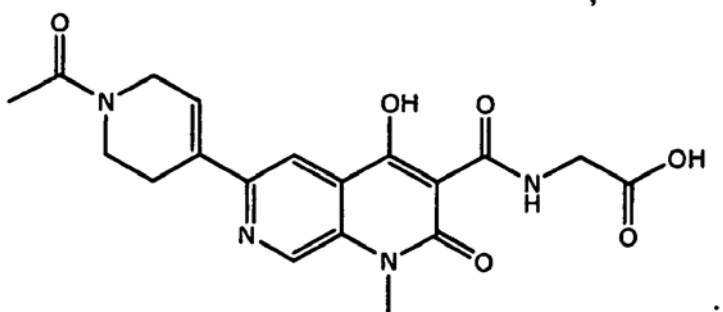
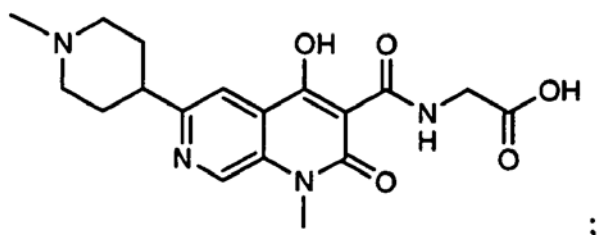
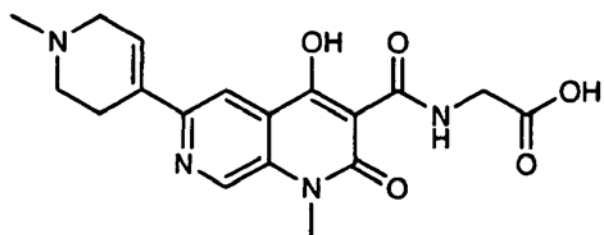
;

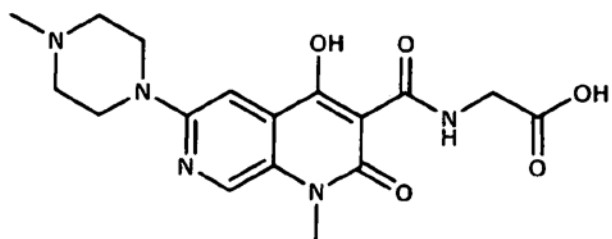


;

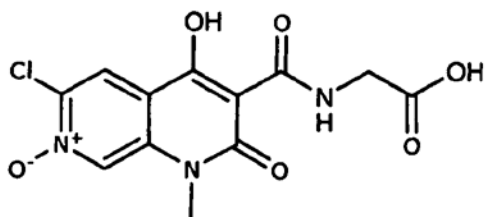


;

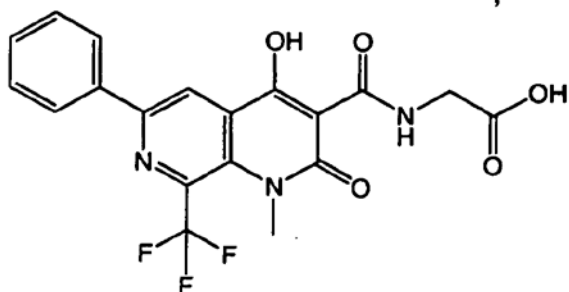




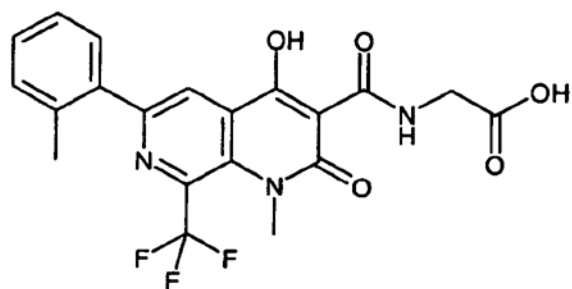
;



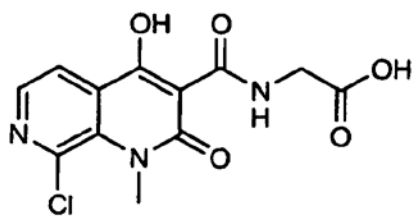
;



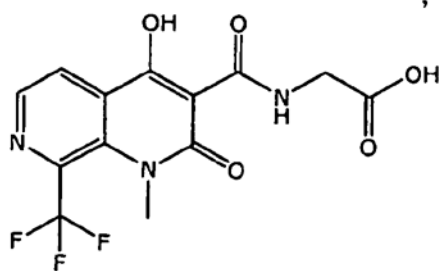
;



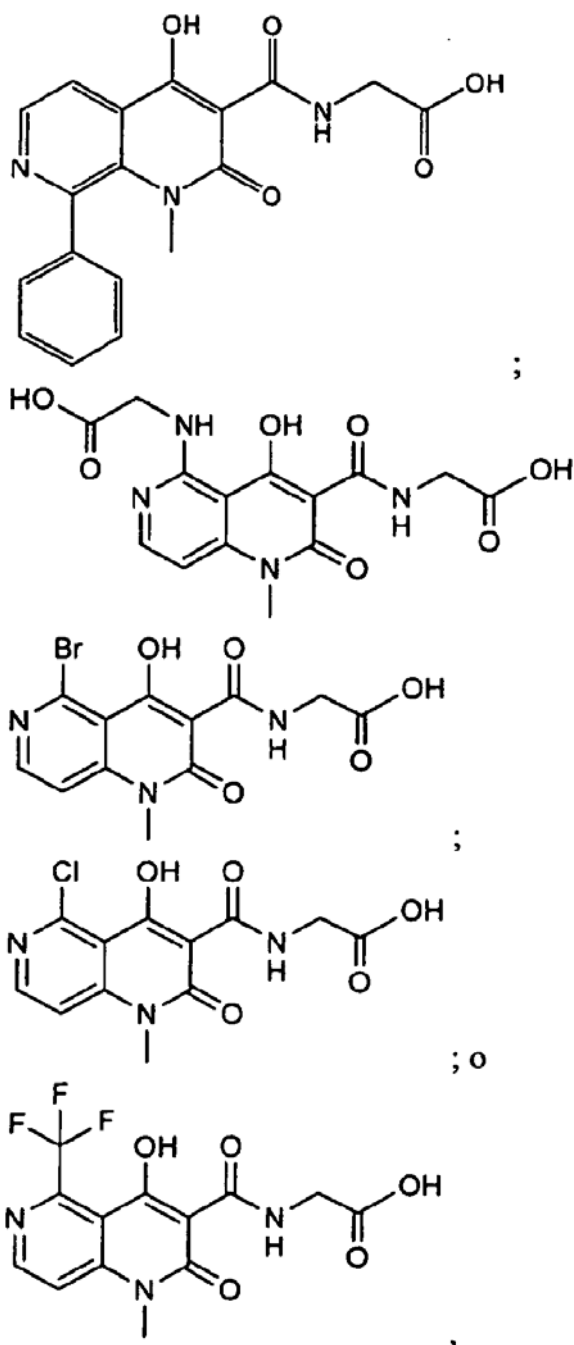
;



;



;



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la realización 20.

5 22. Un compuesto según la realización 20, para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con hipoxia o isquemia.

23. Un compuesto según la realización 20, para uso en el tratamiento de anemia.

Otros objetos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes a los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones.

10 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que ilustra la razón de la señal de fluorescencia con respecto al fondo generado por la

interacción de Eu-VCB con estreptavidina-APC-péptido de hidroxiprolil HIF1 α .

Las figuras 2A y 2B son gráficos que ilustran la razón de la señal TR-FRET generada por la interacción de Eu-VCB con estreptavidina-APC-péptido de hidroxiprolil HIF1 α con respecto a la señal de fondo generada por la interacción de Eu-VCB con estreptavidina-APC-péptido de HIF1 α (no hidroxilado). La figura 2A ilustra un intervalo de péptido 0-125 nM y la figura 2B ilustra un intervalo de péptido 0-10 nM.

Las figuras 3A y 3B son gráficos que ilustran la unión de VCB y la detección mediante TR-FRET para determinar la hidroxilación de HIF PHD2 de un péptido de HIF1 α . La figura 3A ilustra un transcurso de tiempo para la hidroxilación del péptido de HIF1 α con cantidades crecientes de la enzima HIF PHD2. La figura 3B ilustra las tasas iniciales con concentraciones crecientes de enzima.

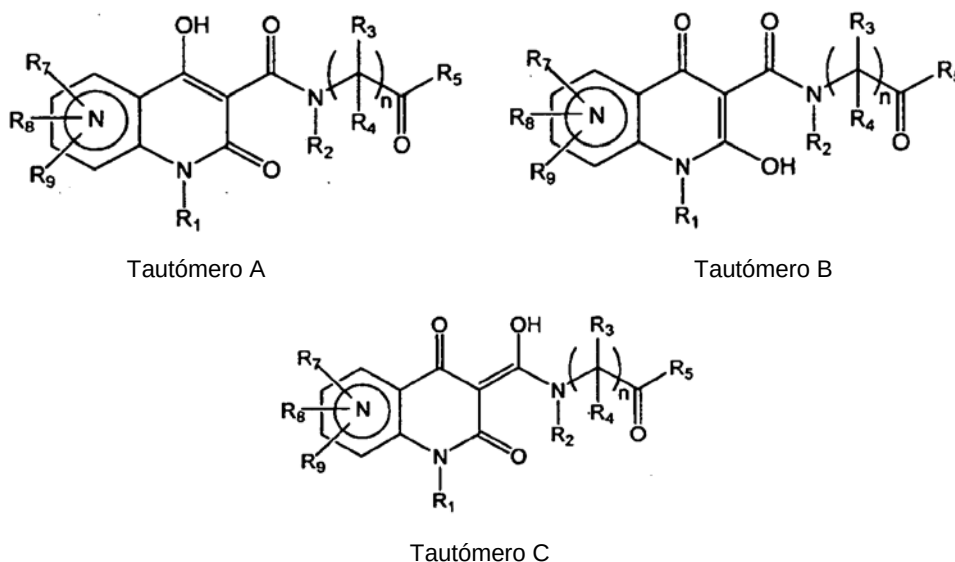
Descripción detallada de la invención

A menos que se indique de otro modo, ha de entenderse que todos los números que expresan cantidades de componentes, condiciones de reacción, etcétera, usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de la desviación estándar hallada en sus mediciones de prueba respectivas.

Tal como se usa en el presente documento, si aparece cualquier variable más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Si discrepan la estructura química y el nombre químico, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos de la presente memoria descriptiva pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y por tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, cualquier estructura química dentro del alcance de la memoria descriptiva representada, en su totalidad o en parte, con una configuración relativa engloba todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en los enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral conocidas por el experto.

Los compuestos de fórmula I incluyen, pero no se limitan a isómeros ópticos de compuestos de fórmula I, racematos y otras mezclas de los mismos. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, formas ópticamente activas, pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede lograrse, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo una columna de cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) quiral. Además, los compuestos de fórmula I incluyen formas Z y E (o formas cis y trans) de compuestos con dobles enlaces. Cuando los compuestos de fórmula I existen en diversas formas tautoméricas, las entidades químicas de la presente invención incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto.

Tal como se indicó anteriormente, los compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas tautoméricas. Estas formas se ilustran a continuación como “tautómero A”, “tautómero B” y “tautómero C”:



Los compuestos de la invención se representan estructuralmente y se nombran como compuestos en la forma del "tautómero A". Sin embargo, se contempla específicamente que los compuestos también pueden existir en la forma del "tautómero B" o "tautómero C" y se considera expresamente que los compuestos en la forma del "tautómero B" o "tautómero C" u otra forma tautomérica son parte de la invención.

- 5 Los compuestos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a compuestos de fórmula I y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados en el presente documento incluyen sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas (incluyendo polimorfos y clatratos), quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa de aquí en adelante, el término "compuesto" engloba no sólo el propio compuesto, sino también una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, un quelato del mismo, un complejo no covalente del mismo, un profármaco del mismo, y mezclas de cualquiera de los anteriores. Además, el nitrógeno de anillo que puede estar en la posición 5, 6, 7 u 8 en el sistema de anillos de azaquinolona o bien es insaturado o bien está presente en su forma de N-óxido.
- 10
- 15 Tal como se indicó anteriormente, los profármacos también se encuentran dentro del alcance de entidades químicas, por ejemplo, derivados de éster o amida de los compuestos de fórmula I. El término "profármacos" incluye cualquier compuesto que se convierta en compuestos de fórmula I cuando se administra a un paciente, por ejemplo, tras el procesamiento metabólico del profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato, benzoato, carbometoxilo, carboetoxilo, y derivados similares de grupos funcionales (tales como grupos alcohol, ácido carboxílico, éter, éster o amina) en los compuestos de fórmula I. En algunas realizaciones, los profármacos de los compuestos son ésteres tales como ésteres metílico, etílico, propílico, butílico, pentílico y hexílico.
- 20

El término "solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un compuesto. Solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

25

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado de cadena lineal, ramificado o cíclico que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alqueno original. El grupo puede estar en cualquiera de las formas Z y E (cis o trans) alrededor del/de los doble(s) enlace(s). Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo; y similares. En determinadas realizaciones, un grupo alquenilo tiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, desde 2 hasta 6 átomos de carbono, es decir "alquenilo inferior".

30

"Alquinilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificado, insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alquino original. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilo; butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y similares. En determinadas realizaciones, un grupo alquinilo tiene desde 2 hasta 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, desde 2 hasta 6 átomos de carbono, es decir "alquinilo inferior".

35

"Alcoxilo" se refiere a un radical-OR en el que R representa un grupo alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, ciclohexiloxilo, y similares.

40

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un radical-C(O)-OR en el que R es tal como se definió anteriormente con respecto a "alcoxilo".

45

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificado, saturado derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano original. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo y ciclopropan-1-ilo, butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, terc-butilo, y similares. En determinadas realizaciones, un grupo alquilo comprende desde 1 hasta 20 átomos de carbono. Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo que comprende desde 1 hasta 6 átomos de carbono.

50

"Alquilenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado divalente derivado de un alcano original mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los ejemplos de grupo alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{H})-$, y similares.

55

"Alquenileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado divalente que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un alqueno original. El grupo puede estar en cualquiera de las formas Z o E (cis o trans) alrededor del/de los doble(s) enlace(s). Los ejemplos de

grupos alquenileno, incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})\text{CH}_2-$, y similares.

“Alquinileno” se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado divalente que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un alquino original. Los ejemplos de grupos alquinileno, incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$.

- 5 “Arilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillos aromático original. Arilo engloba anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. Por ejemplo, arilo incluye
- 10 anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros condensados a un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de N, O, y S. En determinadas realizaciones, un grupo arilo puede comprender desde 6 hasta 10 átomos de carbono. Arilo, sin embargo, no engloba ni se solapa en modo alguno con heteroarilo, definido por separado a continuación. Así, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se condensa con un anillo aromático heterocíclico, el sistema de anillos resultante es heteroarilo, no arilo, tal como se define en el
- 15 presente documento.

- “Arilalquilo” o “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye por un grupo arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretende que haya restos alquilo
- 20 específicos, se usa la nomenclatura arilalquilo, arilalqueno y/o arilalquinilo. En determinadas realizaciones, un grupo arilalquilo puede ser arilalquilo (C_{6-30}), por ejemplo, el grupo alquilo del grupo arilalquilo puede ser (C_{1-10}) y el resto arilo puede ser (C_{5-20}).

“Arilalqueno” se refiere a un grupo alqueno en el que un enlace a uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno se sustituye por un enlace a un grupo arilo.

- 25 “Arilalquinilo” se refiere a un grupo alquinilo en el que un enlace a uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se sustituye por un enlace a un grupo arilo.

“Carbonilo” se refiere al grupo radical $-\text{C}(\text{O})$.

“Carboxilo” se refiere al radical $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

“Ciano” se refiere al radical $-\text{CN}$.

- 30 “Cicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado. Cuando se pretende que haya un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura “cicloalcanilo” o “cicloalqueno”. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, y similares. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede ser cicloalquilo C_{3-10} , tal como, por ejemplo, cicloalquilo C_{3-6} .

- 35 “Heterocíclico”, “heterociclo” o “heterociclico” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, pero no aromático, en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se sustituyen independientemente por el mismo heteroátomo o uno diferente y sus átomos de hidrógeno asociados, cuando sea apropiado. Los heteroátomos típicos para sustituir el/los átomo(s) de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, O, y S. Cuando se pretende que haya un nivel de saturación específico, se usa la nomenclatura “heterociclo” o
- 40 “heterociclico”. Los grupos heterociclo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de epóxidos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano y similares. Heterociclo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes oxo ($=\text{O}$) u óxido ($-\text{O}$), tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

- 45 “Heterocicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del alquilo se sustituye por un enlace a un grupo heterociclico. Los ejemplos de grupos heterociclicilalquilo, incluyen, pero no se limitan a, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, tetrahidrofuranilmetilo, piperidinilmetilo, y similares.

“Enfermedad” se refiere a cualquier enfermedad, trastorno, estado, síntoma o indicación.

“Halo” o “halógeno” se refiere a un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

- 50 “Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que se sustituye al menos un hidrógeno por un halógeno. Por tanto, el término “haloalquilo” incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con dos o más átomos de halógeno). El término “perhaloalquilo” significa, a menos que se establezca de otro modo, un grupo alquilo en el que cada uno de los átomos de hidrógeno se sustituye por un átomo de halógeno. Por ejemplo, el término “perhaloalquilo”, incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, pentacloroetilo,

1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo, y similares.

“Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo individual de un sistema de anillos heteroaromático original. Heteroarilo engloba: anillos monocíclicos, aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, desde 1 hasta 4, o en determinadas realizaciones, desde 1 hasta 3, heteroátomos elegidos de N, O, y S, siendo los átomos de anillo restantes, carbono; y anillos de heterocicloalquilo policíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, desde 1 hasta 4, o en determinadas realizaciones, desde 1 hasta 3, heteroátomos elegidos de N, O, y S, siendo los átomos de anillo restantes, carbono, y en los que al menos está presente un heteroátomo en un anillo aromático. Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros condensado a un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros o un anillo aromático carbocíclico y un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros condensado a un anillo de heterociclo de 5 a 7 miembros. Para sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos, condensados, en los que sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede ser en el anillo heteroaromático o el anillo carbocíclico. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo supera 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En determinadas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es de más de 2. En determinadas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es de más de 1. Heteroarilo no engloba ni se solapa con arilo tal como se definió anteriormente. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, y similares. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser heteroarilo de entre 5 y 20 miembros, tal como, por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En determinadas realizaciones, los grupos heteroarilo pueden ser los derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

“Heteroarilalquilo” o “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se sustituye por un grupo heteroarilo. Cuando se pretende que haya restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo puede ser un heteroarilalquilo de 6 a 30 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo puede ser de 1 a 10 miembros y el resto heteroarilo puede ser un heteroarilo de 5 a 20 miembros.

“Sulfonilo” se refiere a un radical $-S(O)_2R$ en el que R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido tal como se definen en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, y similares.

“Sulfanilo” se refiere a un radical $-SR$ en el que R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterociclo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido tal como se definen en el presente documento que puede estar sustituido opcionalmente tal como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, y similares.

“Farmacéuticamente aceptable” se refiere a reconocido generalmente para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien se sustituye por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, dicitlohexilamina, y similares.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable”, “portador farmacéuticamente aceptable” o “adyuvante farmacéuticamente aceptable” se refieren, respectivamente, a un excipiente, portador o adyuvante con el que se administra al menos un compuesto de la presente descripción. “Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquiera de un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra al menos un compuesto de la presente descripción.

“Estereoisómero” se refiere a un isómero que difiere en la disposición de los átomos constituyentes en el espacio. Los estereoisómeros que son imágenes especulares el uno del otro y son ópticamente activos se denominan “enantiómeros”, y los estereoisómeros que no son imágenes especulares el uno del otro y son ópticamente activos

se denominan "diastereómeros".

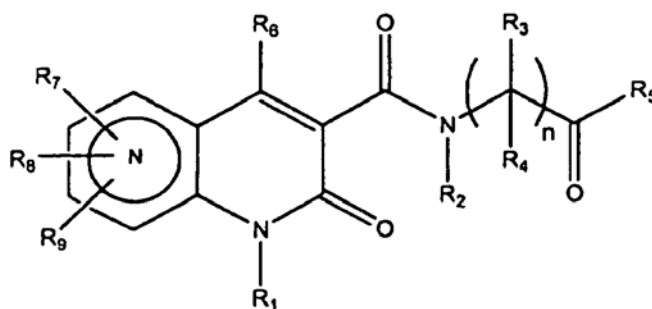
"Sujeto" incluye mamíferos y seres humanos. Los términos "ser humano" y "sujeto" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

"Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen cada uno independientemente por el/los mismo(s) o diferente(s) sustituyente(s). Los sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, -X, -R₃₃, -OH, =O, -OR₃₃, -SR₃₃, -SH, =S, -NR₃₃R₃₄, =NR₃₃, -CX₃, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R₃₃, -OS(O)₂OH, -OS(O)₂R₃₃, -OP(O)(OR₃₃)(OR₃₄), -C(O)R₃₃, -C(S)R₃₃, -C(O)OR₃₃, -C(O)NR₃₃R₃₄, -C(O)OH, -C(S)OR₃₃, -NR₃₅C(O)NR₃₃R₃₄, -NR₃₅C(S)NR₃₃R₃₄, -NR₃₅C(NR₃₃)NR₃₃R₃₄, -C(NR₃₃)NR₃₃R₃₄, -S(O)₂NR₃₃R₃₄, -NR₃₅S(O)₂R₃₃, -NR₃₅C(O)R₃₃ y -S(O)R₃₃ en los que cada X es independientemente un halógeno; cada R₃₃ y R₃₄ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilo interrumpido por uno o más grupos -O- o -S-, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, -NR₃₅R₃₆, -C(O)R₃₅ o -S(O)₂R₃₅ u opcionalmente R₃₃ y R₃₄ junto con el átomo al que se unen R₃₃ y R₃₄ forman uno o más anillos de heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido; y R₃₅ y R₃₆ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido, u opcionalmente R₃₅ y R₃₆ junto con el átomo de nitrógeno al que se unen R₃₅ y R₃₆ forman uno o más anillos de heterociclo, heterociclo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido. En determinadas realizaciones, puede sustituirse un nitrógeno aromático o de amina terciaria por uno o más átomos de oxígeno para formar el correspondiente óxido de nitrógeno.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para afectar a tal tratamiento para la enfermedad, trastorno o síntoma. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del compuesto, la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la gravedad de la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la edad del sujeto que va a tratarse y/o el peso del sujeto que va a tratarse. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede ser fácilmente evidente para los expertos en la técnica o puede determinarse mediante experimentación de rutina.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a detener o mejorar una enfermedad, trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reducir el riesgo de adquirir una enfermedad, trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reducir el desarrollo de una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad o trastorno, o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. "Tratar" o "tratamiento" también se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, o bien físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma apreciable), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o bien ambos, o inhibir al menos un parámetro físico que puede no ser apreciable para el sujeto. Además, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno o al menos síntomas del mismo en un sujeto que puede estar expuesto a o predispuesto a una enfermedad o trastorno aunque ese sujeto no experimente o presente aún los síntomas de la enfermedad o trastorno.

Las realizaciones de la presente invención se refieren a al menos un compuesto de fórmula I:



I

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo, un profármaco del mismo o mezclas de cualquiera de los anteriores, en el que:

n es 1;

cada R₁ se elige independientemente de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido;

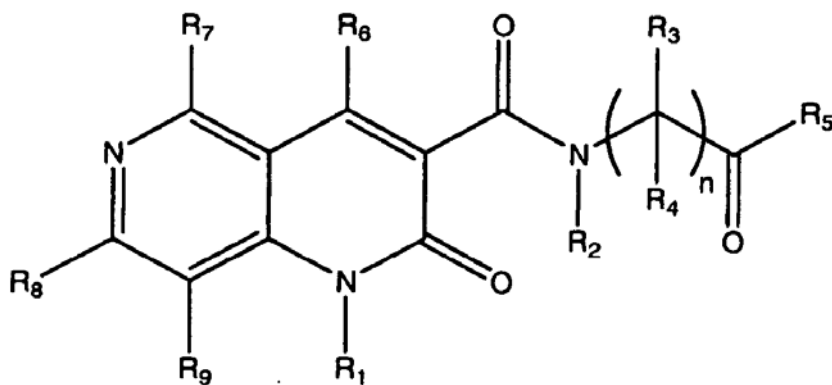
- R₂ se elige de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido;
- 5 R₃ y R₄ se eligen independientemente de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido;
- R₅ es OH;
- R₆ es OH;
- 10 cada uno de R₇, R₈ y R₉ se elige independientemente de H, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, NR_{3a}R_{4a}, C(O)OH, OR_{12a}, SR_{12a}, SO₂R₁₂, CN, NO₂, halógeno, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, heteroarilalquilo en el que el grupo heteroarilo comprende desde 5 hasta 10 miembros en los que desde 1 hasta 3 son heteroátomos seleccionados de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heteroarilalquilo sustituido en el que el grupo heteroarilo comprende desde 5 hasta 10 miembros en los que desde 1 hasta 3 heteroátomos se seleccionan de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heterocicloalquilo en el que el grupo heterociclo comprende desde 3 hasta 10 miembros en los que uno o más son heteroátomos seleccionados de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heterocicloalquilo sustituido en el que el grupo heterociclo comprende desde 3 hasta 10 miembros en los que uno o más son heteroátomos seleccionados de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido o -X-R₁₁, en el que:
- 25 R_{3a} y R_{4a} se eligen independientemente de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, o R_{3a} y R_{4a} pueden unirse juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo de 3 a 6 miembros sustituido;
- X se elige de -N(R₁₀)-Y- o -Y-N(R₁₀)-;
- 30 Y se elige de C(O), SO₂, alquileo, alquileo sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno o alquinileno sustituido;
- R₁₀ se elige de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido,
- 35 R₁₁ se elige de H, un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S o un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;
- 40 R₁₂ se elige de un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido o NR_{3a}R_{4a}; y
- R_{12a} se elige de H, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido;
- 45 en el que un grupo sustituido se refiere a un grupo en el que se sustituyen independientemente uno o más átomos de hidrógeno por un sustituyente seleccionado de halógeno, -R₃₃, -OH, -OR₃₃, -SR₃₃, -SH o -C(O)OH, en los que cada R₃₃ y R₃₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;
- 50 y en el que además es cierto al menos uno de los siguientes:
- R₄ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- o
- al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un heteroarilo de 5 a

10 miembros sustituido o no sustituido que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S o un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S; o

5 al menos uno de R_7 , R_8 y R_9 se elige independientemente de halógeno o un resto sustituido con al menos un halógeno;

o

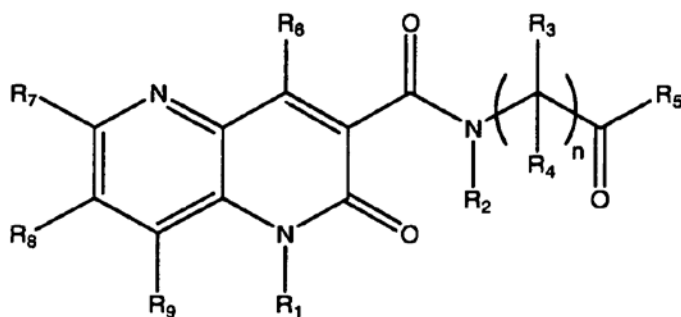
el compuesto de fórmula I tiene la fórmula IV



IV;

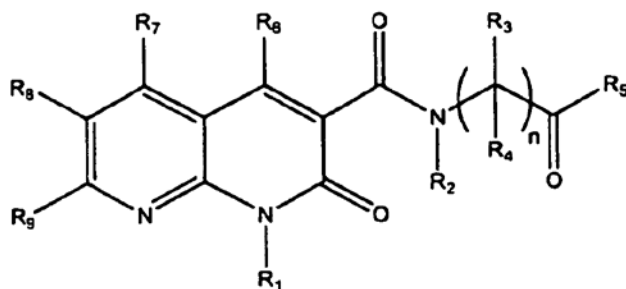
10 o

el compuesto de fórmula I tiene la fórmula V



V.

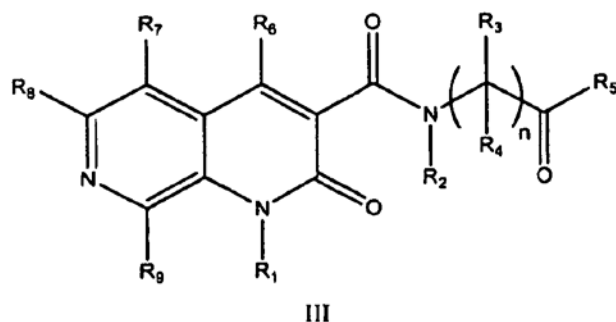
Algunas de las realizaciones de la presente invención se refieren a al menos un compuesto de fórmula II:



II

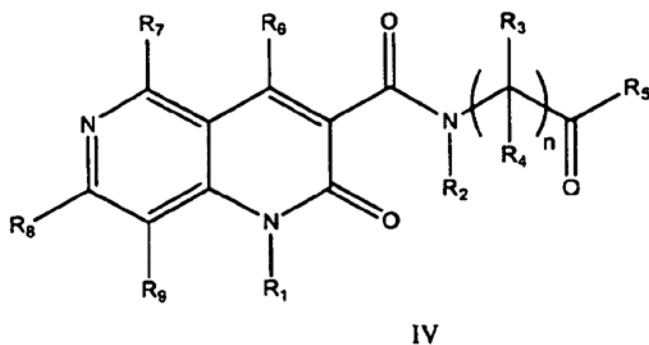
15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o mezclas de cualquiera de los anteriores.

Algunas de las realizaciones de la presente invención se refieren a al menos un compuesto de fórmula III:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o mezclas de cualquiera de los anteriores.

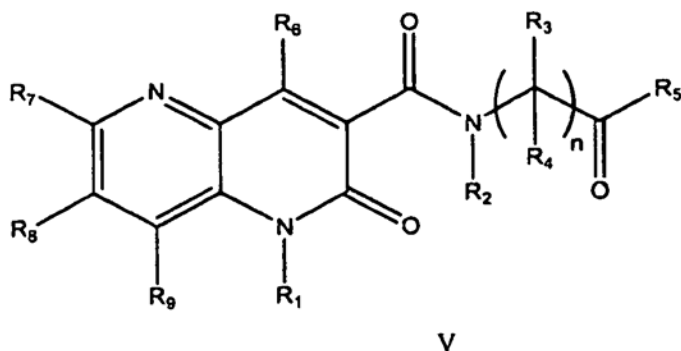
Algunas de las realizaciones de la presente invención se refieren a al menos un compuesto de fórmula IV:



5

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o mezclas de cualquiera de los anteriores.

Algunas de las realizaciones de la presente invención se refieren a al menos un compuesto de fórmula V:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo o mezclas de cualquiera de los anteriores.

10 En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, si n es 1, R₃ y R₄ no son ambos H.

En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, n es 1. En algunas de tales realizaciones, R₃ se selecciona de H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, haloalquilo inferior o haloalquilo inferior sustituido y R₄ se selecciona de alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, haloalquilo inferior o haloalquilo inferior sustituido, o R₃ y R₄ pueden unirse juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo de 3 a 6 miembros sustituido. En algunas realizaciones, R₄ es un grupo metilo. En algunas de tales realizaciones, R₃ es H.

15

En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, R₂ se elige de H.

En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, R₅ se elige de OH, un alcoxilo inferior tal

como metoxilo, etoxilo y propoxilo, un alcoxilo inferior sustituido y una amida primaria. En algunas de tales realizaciones, R₅ es OH o una sal del mismo.

5 En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, R₆ se elige de H, OH y alcoxilo. En algunas realizaciones, R₆ se elige de OH, SH, NH₂, NHSO₂R₁ y sulfonilo. En algunas de tales realizaciones, R₆ es OH.

En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, R₃ y R₄ se unen juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo de 3 a 6 miembros sustituido. Los anillos de 3 a 6 miembros pueden comprender al menos un heteroátomo, tal como al menos dos heteroátomos.

10 En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, R₆ y R₇ pueden unirse juntos para formar un anillo de 4 a 7 miembros o un anillo de 4 a 7 miembros sustituido. Los anillos de 4 a 7 miembros pueden comprender al menos un heteroátomo, tal como al menos dos heteroátomos, y al menos tres heteroátomos.

En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ se elige independientemente de halógeno o un resto sustituido con al menos un halógeno, tal como trifluorometilo.

15 En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ se elige independientemente de alcoxilo o alcoxilo sustituido.

En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ se elige independientemente de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido, tal como piridinas sustituidas, pirimidinas sustituidas, pirazinas sustituidas, piridazinas sustituidas, tetrahidrofuranos sustituidos y piperidinas sustituidas.

20 En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ se elige independientemente de un grupo arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterociclo sustituido o no sustituido. En algunas de tales realizaciones, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es un grupo heterociclo. En otras de tales realizaciones, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es un grupo heteroarilo. Todavía en otras de tales realizaciones, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es un grupo fenilo o fenilo sustituido.

25 En determinadas realizaciones de compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ se elige independientemente de H, alquilo, alquilo sustituido, alquienilo, alquienilo sustituido, alquinilo y alquinilo sustituido, tal como isopropilo, ciclohexano, ciclopentano, ciclohexeno y ciclopenteno. En algunas de tales realizaciones, al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es H.

30 En determinadas realizaciones, un compuesto de la invención puede ser

- Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético
- Ácido 2-(6-(2-(dimetilamino)fenil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético
- Ácido 2-(6-ciclohexil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético
- Ácido 2-(6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético
- 35 • Ácido (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético
- Ácido (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético.
- Ácido 2-(6-(2-ciclopropiletinil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético(f) ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético
- 40 • Ácido 2-(6-ciclopropil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético
- Ácido 2-(6-ciclohexil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético
- Ácido 2-(6-(2-ciclopropiletinil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 En algunas realizaciones, el al menos un compuesto es el compuesto de cualquier ejemplo expuesto en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de la presente descripción pueden contener uno o más centros quirales. Tales compuestos pueden

- 5 prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros, y las mezclas enriquecidas de los mismos, están incluidos dentro del alcance de la presente descripción. Los estereoisómeros puros, y las mezclas enriquecidas de los mismos, pueden prepararse usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, pueden separarse mezclas racémicas de tales compuestos usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.
- En algunas realizaciones, el al menos un compuesto es una sal. Tales sales pueden ser anhidras o asociarse con una o más moléculas de agua como un hidrato.
- 10 En algunas realizaciones, el compuesto es un profármaco. En algunas de tales realizaciones, el compuesto es un éster de alquilo (C_1 - C_6) tal como un éster metílico, etílico, propílico, butílico, pentílico o hexílico.
- También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. El al menos un compuesto puede estar presente en una cantidad eficaz para el tratamiento de al menos una enfermedad seleccionada de
- 15 isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión arterial sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio.
- Se proporcionan además composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en combinación con al menos un compuesto adicional tal como un agente estimulante de la eritropoyesis o un agente quimioterapéutico.
- 20 Se proporciona adicionalmente al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en el aumento o la estabilización de los niveles o actividad de HIF en un sujeto.
- Se proporciona además al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en el tratamiento de un estado en el que se desea modular la actividad de HIF. El estado puede seleccionarse de al menos uno de isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión arterial sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio.
- 25 También se proporciona al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con hipoxia o isquemia en un sujeto.
- También se proporciona al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para uso en el tratamiento de anemia en un sujeto.
- 30 También se proporciona al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para uso en la modulación de la cantidad de HIF en una célula que comprende poner en contacto la célula con al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.
- Se proporciona adicionalmente al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para uso en el aumento de la cantidad de hemoglobina F en un sujeto.
- 35 También se proporciona al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para uso en la modulación de la angiogénesis en un sujeto.
- Se proporciona adicionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para uso en el tratamiento de al menos una enfermedad en un paciente que necesita tal tratamiento. En algunas de tales realizaciones, la al menos una enfermedad puede seleccionarse de isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión arterial sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio.
- 40 También se proporciona al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para uso en la inhibición de la hidroxilación de HIF en un sujeto.
- En algunas realizaciones, el valor de CI_{50} de la actividad inhibidora de HIF PHD del compuesto es de 40 μM o menos. En otras realizaciones, el valor de CI_{50} de la actividad inhibidora de HIF PHD del compuesto es de 10 μM o menos. Todavía en otras realizaciones, el valor de CI_{50} de la actividad inhibidora de HIF PHD del compuesto es de 100 nM o menos, mientras que en otras es de 10 nM o menos.
- 45 En algunas realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento.
- 50 En algunas de tales realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento para aumentar o estabilizar los niveles o la actividad de HIF en un sujeto.

- 5 En algunas de tales realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento para tratar un estado en el que se desea modular la actividad de HIF. En algunas de tales realizaciones, el estado se selecciona de al menos uno de isquemia, anemia, cicatrización de heridas, autotrasplante, alotrasplante, xenotrasplante, hipertensión arterial sistémica, talasemia, diabetes, cáncer o un trastorno inflamatorio.
- 10 En algunas realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con hipoxia o isquemia en un sujeto.
- En algunas realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento para modular la cantidad de HIF en una célula. En algunas realizaciones, se usa el al menos un compuesto según cualquiera de las realizaciones para modular la cantidad de HIF en una célula.
- En algunas realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento para modular la angiogénesis en un sujeto.
- En algunas realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento para inhibir la hidroxilación de HIF en un sujeto.
- 15 En algunas realizaciones, se usa el al menos un compuesto de cualquiera de las realizaciones en la preparación de un medicamento para tratar anemia.
- 20 El término "composición" tal como se usa en el presente documento pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indican), así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el portador, excipiente o diluyente es compatible con los demás componentes de la formulación y no es perjudicial para el receptor del mismo.
- La formulación de la composición puede mejorar una o más propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, biodisponibilidad oral, permeabilidad de membrana) de un compuesto de la invención (en el presente documento denominado el principio activo).
- 25 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo el principio activo en asociación de manera uniforme e íntima con un portador líquido o un
- 30 portador sólido finamente dividido o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto para dar la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado patológicos.
- 35 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla
- 40 con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de 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 disgregantes y de granulación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionan de ese modo una acción sostenida a lo largo de un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses n.^{os} 4.256.108, 4.160.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación de control.
- 45 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que se mezcla el principio activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que se mezcla el principio activo con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 50 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que se produce de

- manera natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxi-etileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- 5 Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- 10 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se ponen ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.
- 15 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo soja, lecitina, 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 también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.
- 20 Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, y agentes aromatizantes y colorantes.
- 25 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión disolución inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la disolución de Ringer, la disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo solo incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.
- 30 Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.
- 35 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, aplicación tópica también pretende incluir el uso de colutorios y gárgaras.
- 40 Se describen adicionalmente realizaciones de la invención mediante los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son ilustrativos de la invención y no pretenden ser limitativos en modo alguno.
- 45

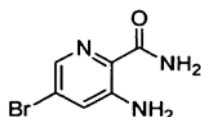
Ejemplos

- 50 A menos que se indique de otro modo, se obtuvieron todos los materiales de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Todas las partes son en peso y las temperaturas son en grados centígrados, a menos que se indique de otro modo. Todas las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo con un sintetizador Smith de Personal Chemistry, Uppsala, Suecia. Todos los compuestos mostraron espectros de RMN que concordaron con sus estructuras asignadas. Se determinaron los puntos de fusión en un aparato Buchi y son sin corregir. Se determinaron los datos de espectros de masas mediante la técnica de ionización por electropulverización. Se purificaron todos los ejemplos hasta una pureza >90% tal como se determinó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. A menos que se establezca de otro modo, se realizaron las reacciones a temperatura ambiente. Se usan las siguientes abreviaturas para referirse a diversos reactivos y disolventes:
- 55

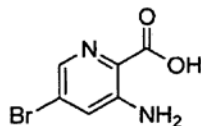
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	THF	Tetrahidrofurano
	Et ₂ O	Dietil éter
5	EtOAc	Acetato de etilo
	MeOH	Alcohol metílico
	EtOH	Alcohol etílico
	MeCN	Acetonitrilo
	MeI	Yodometano
10	NMP	1-Metil-2-pirrolidinona
	DCM	Diclorometano
	TFA	Ácido trifluoroacético
	TR-FRET	Transferencia de energía de resonancia por fluorescencia de resolución temporal

EJEMPLO 1

15



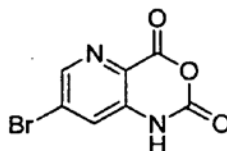
(a) 3-Amino-5-bromopicolinamida. Se agitó una mezcla de 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (40 g, 0,17 mol) y Ni Raney (22 g) en EtOH (1500 ml) bajo una atmósfera de 45 psi de H₂ a temperatura ambiente durante 5 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado a presión reducida y se secó a vacío dando el compuesto del título.



20

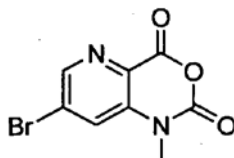
(b) Ácido 3-amino-5-bromopicolínico. Se calentó una mezcla de 3-amino-5-bromopicolinamida (28,2 g, 0,13 mol) y HCl concentrado (361 ml) a reflujo durante 12 horas. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, y se filtró el sólido que precipitó. Se disolvió la torta de filtración en agua, y se ajustó el pH de la disolución acuosa a pH = 4 con NaOAc saturado, y se extrajo con EtOAc (3 x). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ anhidro, y se filtraron. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se secó a vacío el residuo proporcionando el compuesto del título como un sólido.

25



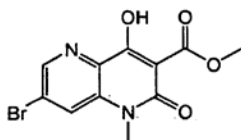
30

(c) 7-Bromo-1H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-2,4-diona. A una disolución de ácido 3-amino-5-bromopicolínico (18,5 g, 85,3 mmol) en dioxano (185 ml) se le añadió disolución al 20% de fosgeno en tolueno (53,4 ml, 108 mmol) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas, se dejó que alcanzase la temperatura ambiente, y se filtró el precipitado sólido, y se secó a vacío dando el compuesto del título.

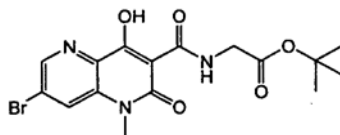


(d) 7-Bromo-1-metil-1H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-2,4-diona.

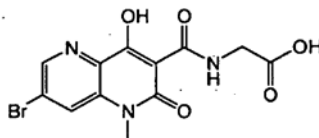
A una disolución de 7-bromo-1H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-2,4-diona (12 g, 49,4 mmol) en N,N-dimetilacetamida seca (81 ml), se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,4 g, 60 mmol) en pequeñas porciones con agitación y enfriamiento con un baño de hielo. Tras la adición, se trató la mezcla de reacción con MeI (3,4 ml, 60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua, y se filtró el precipitado sólido y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido.



(e) 7-Bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo. A una disolución de malonato de metilo (4,96 ml, 44,5 mmol) en N,N-dimetilacetamida seca (71,6 ml), se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,78 g, 44,5 mmol) en pequeñas porciones con agitación y enfriamiento con un baño de hielo. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se trató entonces con 7-bromo-1-metil-1 H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-2,4-diona (7,4 g, 28,8 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 160°C durante 3 horas, se dejó que alcanzase la temperatura ambiente, y se vertió en una gran cantidad de hielo-agua. Se ajustó el pH de la disolución acuosa a pH = 1 con HCl concentrado. Se filtró el precipitado, se lavó con MeOH, y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido.

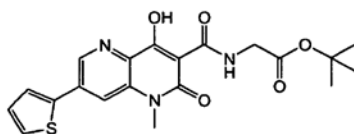


(f) 2-(7-Bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. A una disolución de 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,2 mmol) y clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo (0,54 g, 3,2 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,56 ml, 3,2 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante 18 horas bajo nitrógeno en un recipiente cerrado herméticamente. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua (100 ml), y se filtró el sólido precipitado. Se lavó la torta de filtración con agua (100 ml) y se secó a vacío proporcionando el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: MeOH al 0-3%/DCM) dando el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos.) m/z: 413 (M+1).



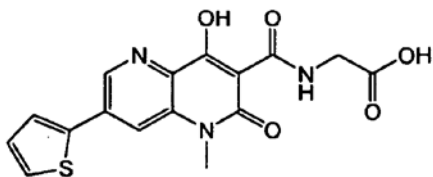
(g) N-((7-Bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-il)carbonil)glicina. Se agitó una mezcla de 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,200 g, 0,578 mmol) y TFA (5 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida, y se trató el residuo oleoso con Et₂O. Se filtró el sólido que precipitó, se lavó con agua, Et₂O y MeOH, y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ion pos.) m/z: 357 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,98 (s, 1 H), 10,47 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H).

Ejemplo 2



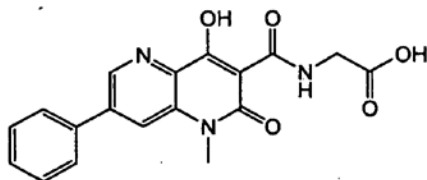
(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(tiofen-2-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. A una mezcla de 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,500 g, 1,2 mmol, ejemplo 1(f)), Pd(PPh₃)₄ (0,14 g, 0,12 mmol) y ácido 2-tienilborónico (0,307 g, 2,4 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2 M (1,8 ml, 3,6 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta 120°C durante 4 horas bajo nitrógeno en un recipiente cerrado herméticamente. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la

temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: MeOH al 0-3%/DCM) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ion pos.) m/z: 416 (M+1).



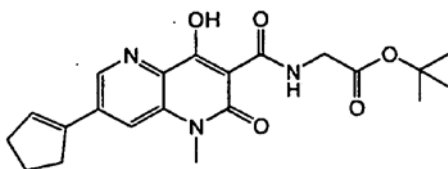
- 5 (b) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(tiofen-2-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1(g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(tiofen-2-il)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 360 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,96 (s, 1 H), 10,52 (t, J= 5,6 Hz, 1 H), 8,97 (d, J= 1,8 Hz, 1 H), 8,15 (d, J= 1,8 Hz, 1 H), 8,01 (d, J= 2,8 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J= 5,0, 0,9 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J= 5,0, 3,8 Hz, 1 H), 4,15 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H).

Ejemplo 3

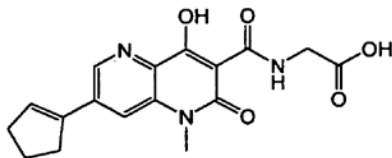


- 15 Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenil-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos para el ejemplo 2 a partir de 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 1 (f)) y ácido fenilborónico. EM (ESI, ion pos.) m/z: 354 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8,86 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,84 (d, J= 7,4 Hz, 2 H), 7,44-7,63 (m, 3 H), 4,16 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H).

Ejemplo 4

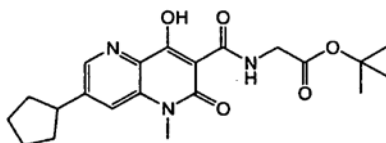


- 20 (a) 2-(7-Ciclopentenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos para el ejemplo 2 a partir de 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 1 (f)) y ácido ciclopenten-1-ilborónico.

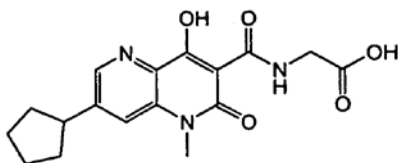


- 25 (b) Ácido 2-(7-ciclopentenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(7-ciclopentenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 344 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,54 (t, J= 5,3 Hz, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 4,14 (d, J= 5,7 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,82 (t, J= 6,6 Hz, 2 H), 2,54-2,67 (m, 2 H), 1,95-2,10 (m, 2 H).

30 Ejemplo 5

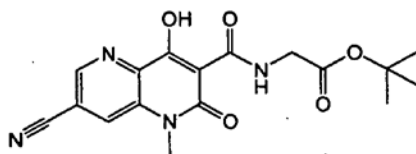


- 5 (a) 2-(7-Ciclopentil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se purgó una disolución de 2-(7-ciclopentenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,399 g, 1 mmol, ejemplo 4 (a)) en MeOH (25 ml) con gas nitrógeno y se le añadió Pd al 10%/C (0,100 g). Entonces se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno durante 18 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción del catalizador a través de un lecho de Celite®, y se lavó la torta de filtración con MeOH. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se secó a vacío el residuo proporcionando el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. EM (ESI, ion pos.) m/z: 402 [M+1].

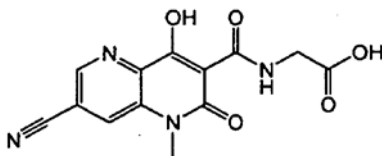


- 10 (b) Ácido 2-(7-ciclopentil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(7-ciclopentil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 346 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,94 (s a., 1 H), 10,55 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 4,14 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,12-3,29 (m, 1 H), 2,03-2,19 (m, 2 H), 1,60-1,95 (m, 6 H).

15 Ejemplo 6

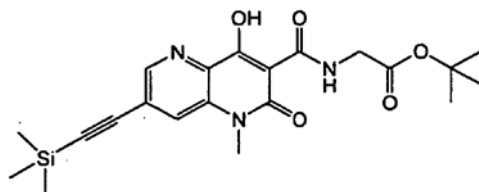


- 20 (a) 2-(7-Ciano-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. A una mezcla de 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,50 g, 1,2 mmol, ejemplo 1(b)), Pd₂(dba)₃ (0,044 g, 0,049 mmol), cianuro de cobre (I) (0,43 g, 4,9 mmol) y 1',1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,105 g, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), se le añadió cianuro de tetraetilamonio (0,19 g, 1,2 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 75°C durante 4 horas bajo nitrógeno en un recipiente cerrado herméticamente. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: MeOH al 0-3%/DCM) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ion pos.) m/z: 359 (M+1).

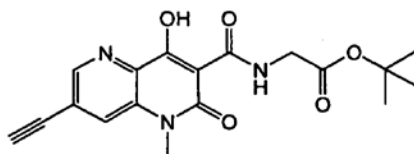


- 25 (b) Ácido 2-(7-ciano-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1(g) mediante tratamiento de 2-(7-ciano-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 303 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,92 (s a., 1 H), 10,46 (t, J = 4,7 Hz, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 4,16 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H).

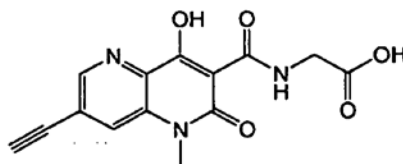
30 Ejemplo 7



(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2-(trimetilsilil)etil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se cargó un vial de presión con 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,500 g, 1,21 mmol, ejemplo 1(b)), yoduro de cobre (I) (0,046 g, 0,24 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,085 g, 0,121 mmol), NEt₃ (10 ml) y etiniltrimetilsilano (0,119 g, 1,21 mmol) bajo nitrógeno. Se cerró herméticamente el vial y se calentó a 100°C durante 18 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM) proporcionando el producto como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ion pos.) m/z: 430 (M+1).



(b) 2-(7-Etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se agitó una mezcla de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2-(trimetilsilil)etil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,134 g, 0,31 mmol) y CsF (0,047 g, 0,31 mmol) en DMF (15 ml) durante 1 hora a 23°C. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío proporcionando un sólido de color amarillo claro. Se suspendió el sólido en Et₂O, se filtró, y se secó la torta de filtración a vacío dando el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional en la siguiente etapa. EM (ESI, ion pos.) m/z: 358 (M+1).



Ácido 2-(7-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(7-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 302 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,96 (s a., 1 H), 10,50 (t, J= 5,4 Hz, 1 H), 8,68 (d, J= 1,5 Hz, 1 H), 8,23 (d, J= 1,3 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,15 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H).

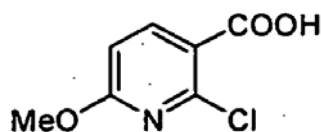
Ejemplos adicionales

Tabla 1. Se prepararon los siguientes ejemplos a partir de 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 1 (f)) y alquinos disponibles comercialmente, de manera análoga a los procedimientos generales descritos en el ejemplo 7 (a) y el ejemplo 7 (c).

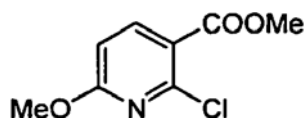
Ej.	Estructura	Nombre	EM (ESI) m/z	¹ H-RMN
8		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(prop-1-ynil)-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acético	316 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,96 (s a., 1 H), 10,51 (t, J= 5,4 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 4,14 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H)
9		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-7-(3-metilbut-1-ynil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acético	344 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,97 (s a., 1 H), 10,50 (t, J= 5,3 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,15 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H)

10		Ácido 2-(4-hidroxi-7-(3-metoxiprop-1-inil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,5-naftiridin-3-carboxamido)acético	346 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,97 (s a., 1 H), 10,50 (t, J= 5,3 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,15 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H)
----	--	---	--------------	--

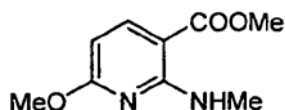
Ejemplo 11



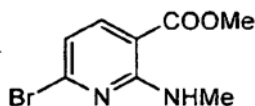
- 5 (a) Ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico. Se calentó una mezcla de ácido 2,6-dicloronicotínico (50 g, 0,26 mol) y terc-butóxido de potasio (87,7 g, 0,783 mol) en MeOH (2300 ml) a reflujo durante 48 horas. Tras la evaporación del disolvente, se diluyó el residuo con H₂O y se acidificó con HCl concentrado. Se filtró el precipitado sólido, se lavó con agua, y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color blanco.



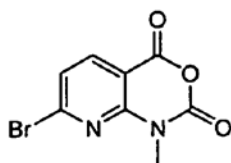
- 10 (b) 2-Cloro-6-metoxinicotinato de metilo. Se calentó una mezcla de ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico (300 g, 1,34 mol) en SOCl₂ (1400 ml) a reflujo durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en tolueno y se concentró la disolución. Se volvió a disolver el residuo en tolueno, se evaporó la disolución, y se diluyó el residuo con MeOH (2000 ml), y se calentó a reflujo durante 3 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se recristalizó el residuo sólido en EtOH (400 ml) y se secó a vacío dando el compuesto del título.



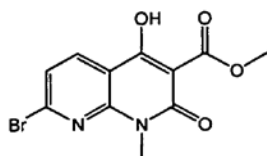
- 15 (c) 6-Metoxi-2-(metilamino)nicotinato de metilo. Se calentó una mezcla de 2-cloro-6-metoxinicotinato de metilo (60 g, 0,3 mol) y disolución al 30% de MeNH₂ en EtOH (256 ml, 2,48 mol) en EtOH (500 ml) hasta 75°C en un tubo cerrado herméticamente durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con cloroformo (3x). Se lavó el extracto combinado con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título.



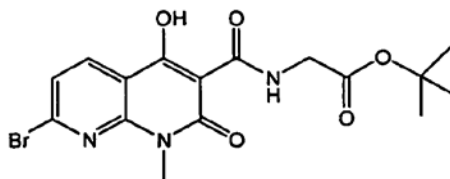
- 25 (d) 6-Bromo-2-(metilamino)nicotinato de metilo. Se calentó una mezcla de 6-metoxi-2-(metilamino)nicotinato de metilo (20 g, 100 mmol), POBr₃ (58,6 g, 204,4 mmol), H₃PO₄ (1,0 g, 10,2 mmol) y C₅H₅N-HBr (1,6 g, 10,0 mmol) en benceno (200 ml) a reflujo durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó hasta pH = 7-8 con carbonato de sodio, y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice dando el compuesto del título.



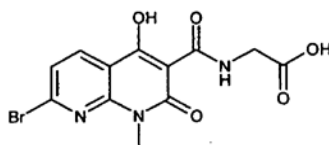
(e) 7-Bromo-1-metil-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona. A una mezcla de 6-bromo-2-(metilamino)nicotinato de metilo (10,5 g, 42,9 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) en 1,2-dicloroetano anhidro (1000 ml) se le añadió cloroformiato de triclorometilo (15,43 ml, 128,45 mmol) gota a gota a lo largo de 1 hora, con agitación y calentamiento a 80°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 4 horas, y se dejó que alcanzase la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, y se lavó el residuo con una mezcla 1:1 de EtOAc/hexanos (100 ml) y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino.



(f) 7-Bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo. A una disolución de malonato de dimetilo (25,5 g, 196 mmol) en N,N-dimetilacetamida anhidra (50 ml) se le añadió NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 0,97 g, 23 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de 1 hora, con agitación y enfriamiento con un baño de hielo. Cuando cesó el desprendimiento de hidrógeno, se le añadió 7-bromo-1-metil-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona (5,0 g, 19,5 mmol), y se elevó lentamente la temperatura de la mezcla de reacción hasta 160°C y se mantuvo a la misma temperatura durante 3,5 horas (dióxido de carbono desprendido). Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, y se acidificó hasta pH= 2-3. Se recogieron los cristales precipitados por filtración, se lavaron con MeOH y se secaron a vacío dando el compuesto del título.

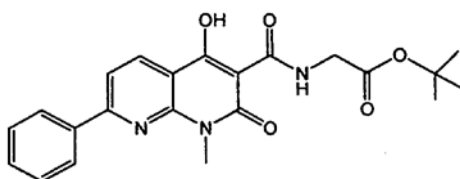


(g) 2-(7-Bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f) a partir de 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo y clorhidrato de éster terc-butílico de glicina. EM (ESI, ion pos.) m/z: 410 (M-1). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,56 (s a., 1 H), 8,25 (d, J= 8,2 Hz, 1 H), 7,39 (d, J= 8,2 Hz, 1 H), 4,12 (d, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 1,51 (s, 9 H).



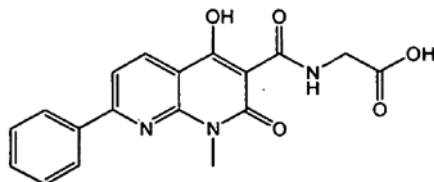
(h) Ácido 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 354 (M-1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,37 (s a., 1 H), 8,32 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 4,13 (d, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H).

Ejemplo 12



(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se trató una

- 5 suspensión de 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (315 mg, 764 μmol , ejemplo 11(g)), ácido fenilborónico (186 mg, 1528 μmol) y carbonato de sodio, disolución acuosa 2 M (764 μl , 1528 μmol) en 1,4-dioxano (6 ml), con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (88 mg, 76 μmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y rellenó con nitrógeno, y se calentó hasta 150°C en un sintetizador de microondas durante 25 minutos. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 15%/hexanos) dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ion pos.) m/z: 410 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,70 (s, 1 H), 8,50 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J= 7,6, 1,8 Hz, 2 H), 7,68-7,74 (m, 2 H), 7,49-7,56 (m, 2 H), 4,14 (d, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 1,51 (s, 9 H).

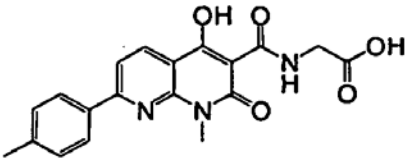
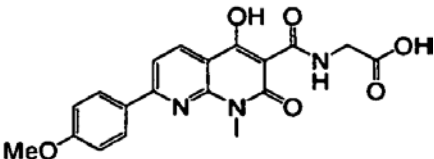
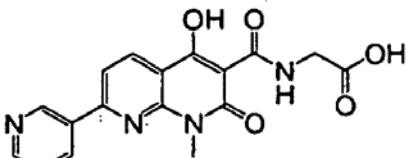


- 10 (b) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 354 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,45 (s, 1 H), 8,48 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 8,02 (d, J= 8,2 Hz, 1 H), 7,43-7,68 (m, 4 H), 4,14 (d, J= 4,9 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H).

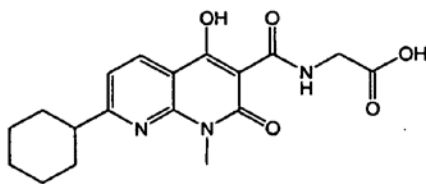
15 Ejemplos adicionales

Tabla 2. Se prepararon los siguientes ejemplos a partir de 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (315 mg, 764 μmol , ejemplo 11(g)) y ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos disponibles comercialmente de manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 12.

Ej.	Estructura	Nombre	EM (ESI) m/z	^1H -RMN
13		Ácido 2-(7-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético	356 (M+1)	^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,46 (s a., 1 H), 8,34 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,97-7,22 (m, 1 H), 4,06 (d, J = 4,7 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,53-2,63 (m, 2 H), 2,20-2,36 (m, 2 H), 1,67-1,85 (m, 2 H), 1,65 (s, 2H)
14		N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2-tienil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	360 (M+1)	^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 12,95 (s, 1 H), 10,41 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,40 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 4,1 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H)

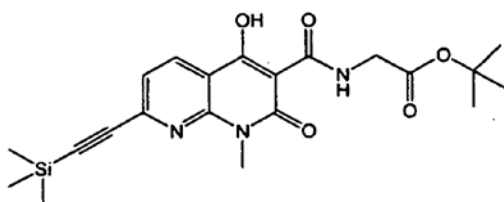
15		N-((4-Hidroxi-1-metil-7-(4-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	366 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,44 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,44 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H)
16		N-((4-Hidroxi-1-metil-7-(4-metiloxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	384 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,45 (t, J = 4,9 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,95 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,13 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H)
17		N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(3-piridinil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	355 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,43 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 4,1 Hz, 1 H), 8,69 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H)

Ejemplo 18

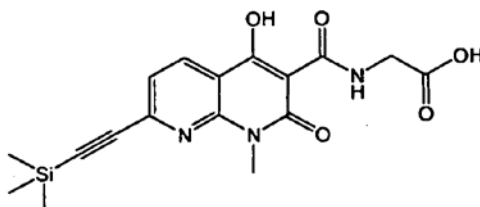


- 5 Ácido 2-(7-ciclohexil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 5(a) mediante hidrogenación de 2-(7-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-1-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo, y se aisló como un sólido amorfo de color blanco. EM (ESI, ion pos.) m/z: 360 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,73 (t, J= 4,3 Hz, 1 H), 8,34 (d, J= 8,2 Hz, 1 H), 7,11 (d, J= 8,2 Hz, 1 H), 4,13 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 2,65-2,87 (m, 1 H), 1,95-2,06 (m, 2 H), 1,85-1,94 (m, 2 H), 1,79 (d, J= 12,5 Hz, 1 H), 1,58-1,69 (m, 2 H), 1,51 (s, 9 H), 1,38-1,48 (m, 2 H), 1,24-1,38 (m, 1 H).

Ejemplo 19

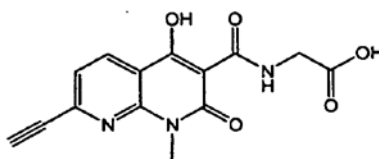


(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2-(trimetilsilil)etnil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se cargó un vial de presión con 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (372 mg, 902 μ mol, ejemplo 11(g)), yoduro de cobre (I) (17,2 mg, 90,2 μ mol), Pd(PPh₃)₄ (104 mg, 90,2 μ mol), trietilamina (4 ml) y (trimetilsilil)acetileno (638 μ L, 4512 μ mol) bajo nitrógeno. Se cerró herméticamente el vial y se calentó a 80°C durante 15 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 12%/hexanos) dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,62 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,11 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 1,49 (s, 9 H), 0,30 (s, 9 H).



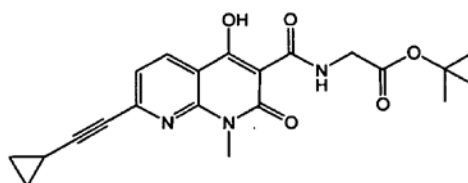
(b) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2-(trimetilsilil)etnil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2-(trimetilsilil)etnil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 374 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,38 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 0,29 (s, 9 H).

Ejemplo 20

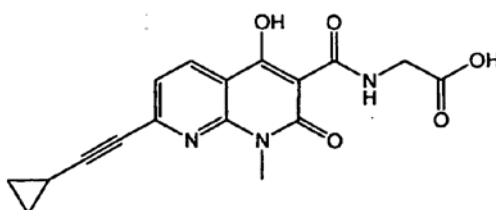


Ácido 2-(7-etnil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. A una disolución de ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(2-(trimetilsilil)etnil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético (183 mg, 490 μ mol, ejemplo 19 (b)) en MeOH (5 ml) y THF (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (339 mg, 2450 μ mol), y se agitó la mezcla de reacción a 23°C durante 23 horas. Se acidificó la mezcla con HCl concentrado, y se filtró. Se lavó la torta de filtración con agua (10 ml), Et₂O (10 ml) y DCM (10 ml), y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color marrón. EM (ESI, ion pos.) m/z: 302 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,22-10,52 (m, 1 H), 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 4,14 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,64 (s, 3 H).

Ejemplo 21

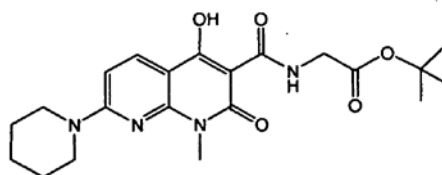


(a) 2-(7-(2-ciclopropiletinil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 19 (a) a partir de 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 11(g)) y ciclopropilacetileno.

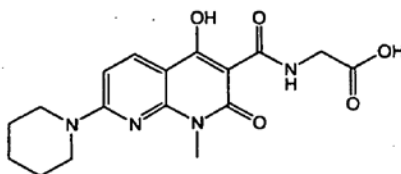


(b) Ácido 2-(7-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. A una suspensión de 2-(7-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (181 mg, 455 μ mol) en tolueno (10 ml) se le añadió gel de sílice (274 mg, 4554 μ mol), y se calentó la mezcla hasta 110°C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 23°C, se diluyó con DCM (25 ml), y se filtró. Se separó la torta de filtración, se suspendió en MeOH al 10%/DCM (200 ml), y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se lavó el residuo con DCM (10 ml) y se filtró. Se separó la torta de filtración y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ion pos.) m/z: 340 (M-1). 1 H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,40 (s, 1 H), 8,36 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,39 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 4,11 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 1,58-1,78 (m, 1 H), 0,93-1,06 (m, 2 H), 0,77-0,93 (m, 2 H).

Ejemplo 22



(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se cargó un vial de presión con 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (330 mg, 801 μ mol, ejemplo 11 (g)), NMP (4 ml) y piperidina (316 μ l, 3202 μ mol). Se cerró herméticamente el vial y se calentó a 80°C durante 3 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. Se evaporó el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: MeOH al 5-10%/EtOAc) dando el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos.) m/z: 417 (M+1). 1 H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,38 (t, J= 5,8 Hz, 1 H), 8,00 (d, J= 9,2 Hz, 1 H), 6,88 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 4,06 (d, J= 5,7 Hz, 2 H), 3,66-3,88 (m, 4 H), 3,57 (3 H, s), 1,64-1,72 (m, 2 H), 1,54-1,62 (m, 4 H), 1,44 (s, 9 H).

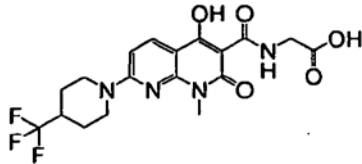


(b) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 361 (M+1). 1 H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,84 (s a., 1 H), 10,39 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,99 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 6,86 (d, J= 9,0 Hz, 1 H), 4,09 (d, J= 5,7 Hz, 2 H), 3,72-3,79 (m, 4 H), 3,57 (s, 3 H), 1,63-1,73 (m, 2 H), 1,53-1,63 (m, 4 H).

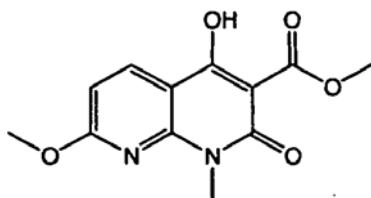
Ejemplos adicionales

Tabla 3. Se prepararon los siguientes ejemplos a partir de 2-(7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 11 (g)) y aminas disponibles comercialmente de manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 22.

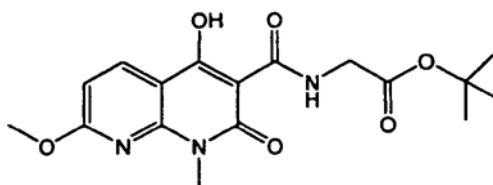
Ej.	Estructura	Nombre	EM (ESI) m/z	1 H-RMN
23		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-7-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético	363 (M+1)	1 H-RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,38 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,09 (d, J = 2,7 Hz, 2 H), 3,70-3,78 (m, 7 H), 3,53-3,61 (m, 4 H).

24		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(4-trifluorometil)-piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético	429 (M+1)	¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,39 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 11,9 Hz, 2 H), 4,10 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,57 (s, 3 H), 3,08 (t, J = 12,7 Hz, 2 H), 2,67-2,82 (m, 1 H), 1,95 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 1,39-1,52 (m, 2 H).
----	---	---	----------------------	---

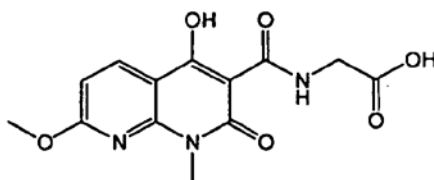
Ejemplo 25



- 5 (a) 4-Hidroxi-7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo. A una suspensión de 7-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo (520 mg, 1661 μmol, ejemplo 11 (f)) en MeOH (8 ml) y DMSO (10 ml) en un vial de presión, se le añadió metóxido de sodio 0,5 M en MeOH (13,3 ml, 6,6 mmol). Se cerró herméticamente el vial y se calentó a 100°C durante 18 horas. Se enfrió la suspensión de color blanco hasta 23°C, se diluyó con EtOAc (150 ml), y se lavó con HCl al 10% (150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 3%/DCM) dando el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos.) m/z: 265 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,26 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 6,63 (d, J= 8,6 Hz, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H).

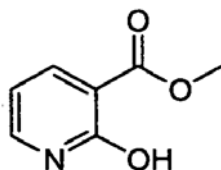


- 15 (b) 2-(4-Hidroxi-7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1(b) mediante tratamiento de 4-hidroxi-7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo con clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 364 (M+1).

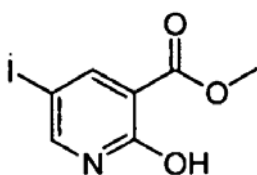


- 20 (c) Ácido 2-(4-Hidroxi-7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 308 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,38 (s a., 1 H), 8,25 (d, J= 8,6 Hz, 1 H), 6,79 (d, J= 8,4 Hz, 1 H), 4,12 (d, J= 4,7 Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H).

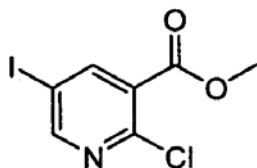
Ejemplo 26



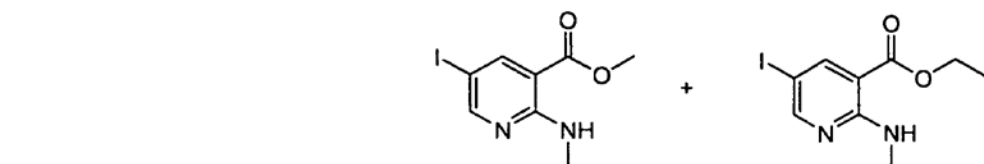
- 5 (a) 2-Hidroxinicotinato de metilo. A una disolución de ácido 2-hidroxinicotínico (100 g, 0,72 mol) en MeOH (1000 ml) se le añadió cloruro de tionilo (157 ml) gota a gota con enfriamiento a 0°C con un baño de hielo-agua. Tras la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida, y se diluyó el residuo con agua (500 ml). Se ajustó el pH de la disolución acuosa a pH = 8-9 con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con cloroformo (5x300 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, y se filtraron. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se secó el residuo a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color blanco.



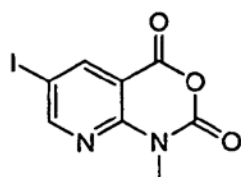
- 10 (b) 2-Hidroxi-5-yodonicotinato de metilo. Se calentó una disolución de 2-hidroxinicotinato de metilo (100 g, 0,65 mol) y N-yodosuccinimida (192 g, 0,85 mol) en DCM seco (2,5 l) a reflujo en la oscuridad durante 48 horas. Se concentró la mezcla hasta 500 ml a presión reducida. Se recogió el sólido que precipitó por filtración, se lavó con pequeñas porciones de CH₂Cl₂ frío, y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.



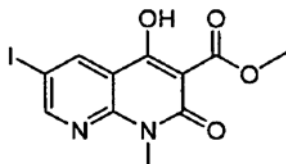
- 15 (c) 2-Cloro-5-yodonicotinato de metilo. A una disolución de DMF anhidra (21,45 ml) y POCl₃ destilado (26,13 ml) en DCM anhidro (900 ml), se le añadió 2-hidroxi-5-yodonicotinato de metilo (39 g, 0,14 mol) en una porción. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 28 horas bajo una atmósfera de N₂. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se diluyó el residuo con H₂O. Se ajustó el pH de la disolución acuosa a pH = 8-9 con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con DCM (5 x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, y se filtraron. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo oleoso mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos 1:10) dando el compuesto del título como un sólido de color blanco.



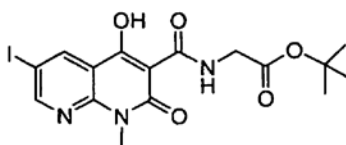
- 25 (d) 5-Yodo-2-(metilamino)nicotinato de metilo y 5-yodo-2-(metilamino)nicotinato de etilo. Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-yodonicotinato de metilo (10 g, 33,6 mmol) y una disolución al 30% de MeNH₂ en EtOH (14,3 ml, 460 mmol) en EtOH (100 ml) a 65°C durante 4 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:10) dando los compuestos del título como una mezcla.



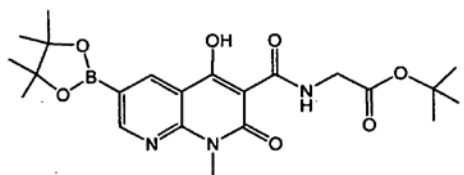
(e) 6-Yodo-1-metil-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 11(e) mediante tratamiento de la mezcla de 5-yodo-2-(metilamino)nicotinato de metilo y 5-yodo-2-(metilamino)nicotinato de etilo de la etapa (d) anterior con cloroformiato de triclorometilo.



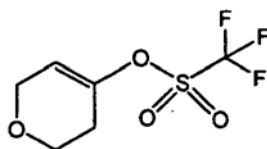
- 5 (f) 4-Hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 11(f) a partir de 6-yodo-1-metil-1H-pirido[2,3-d][1,3]oxazin-2,4-diona y malonato de dimetilo.



- 10 (g) 2-(4-Hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título como un sólido de color tostado a partir de 4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo y clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f). EM (ESI, ion pos.) m/z: 458 (M-1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,60 (t, J= 4,7 Hz, 1 H), 8,84 (d, J= 2,3 Hz, 1 H), 8,71 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 4,12 (d, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H).

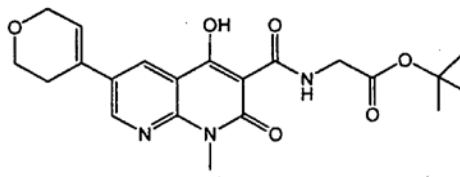


- 15 (h) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. A una suspensión de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (494 mg, 1076 μmol), bis(pinacolato)diboro (328 mg, 1291 μmol), acetato de potasio (211 mg, 2151 μmol) y 1,4-dioxano (10 ml) en un vial de presión bajo atmósfera de argón se le añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]paladio (II)-DCM (78,7 mg, 108 μmol). Se cerró herméticamente el vial y se calentó la mezcla a 100°C durante 21 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 23°C, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se lavó el residuo con EtOH (30 ml), y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color gris. EM (ESI, ion pos.) m/z: 460,2 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,64 (t, J= 5,1 Hz, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 4,13 (d, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 1,52 (s, 9 H), 1,37 (s, 12 H).

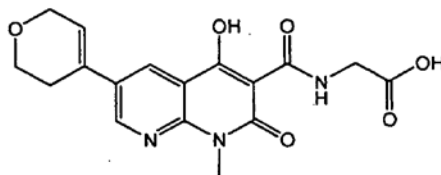


- 25 (i) Trifluorometanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo. Se enfrió una disolución de di-isopropilamina (2663 μl, 18425 μmol) en THF (55 ml) en un matraz de fondo redondo secado en estufa hasta -10°C bajo nitrógeno y se trató con butil-litio (disolución 2,5 M en hexanos, 7049 μl, 17624 μmol) de modo gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 20 minutos, se enfrió hasta -78°C, y se trató con una disolución de 4-oxaciclohexanona (1480 μl, 16021 μmol) en THF (10 ml) de modo gota a gota a lo largo de 10 minutos. Se continuó con la agitación a -78°C durante 2 horas y se le añadió N-feniltrifluorometanosulfonimida (6868 mg, 19226 μmol) en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 minutos, y a 0°C durante 3 horas. Se calentó la mezcla de reacción hasta 23°C, se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 5-10%/hexanos) dando el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,82 (dq, J= 2,9, 1,4 Hz, 1 H), 4,27 (q, J= 2,9 Hz, 2 H), 3,89 (t, J= 5,5 Hz, 2 H).

H), 2,44-2,49 (m, 2 H).

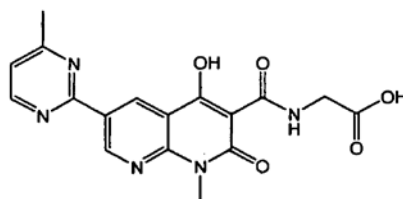


(j) 2-(6-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. A una suspensión de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (350 mg, 762 μ mol), trifluorometanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo (239 mg, 1029 μ mol), carbonato de potasio (316 mg, 2286 μ mol) y DMF (5 ml) en un vial de presión bajo atmósfera de argón, se le añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paladio (II)-DCM (55,8 mg, 76,2 μ mol). Se cerró herméticamente el vial, y se calentó la mezcla hasta 80°C durante 23 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 23°C, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 24-36%/hexanos) dando el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos.) m/z: 416 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,70 (t, J= 5,2 Hz, 1 H), 8,79 (d, J= 2,5 Hz, 1 H), 8,39 (d, J= 2,5 Hz, 1 H), 6,20-6,37 (m, 1 H), 4,37 (d, J= 2,9 Hz, 2 H), 4,13 (d, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,99 (t, J= 5,4 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,46-2,69 (m, 2 H), 1,51 (s, 9 H).



(k) Ácido 2-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 21(b) mediante tratamiento de 2-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con gel de sílice. EM (ESI, ion pos.) m/z: 302 (M+1). ^1RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,33-10,60 (m, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 6,47-6,58 (m, 1 H), 4,26 (d, J= 1,6 Hz, 2 H), 4,14 (d, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,86 (t, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,52-2,59 (m, 2 H).

Ejemplo 27



Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-(4-metilpirimidin-2-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 26 (h)) y 2-cloro-4-metilpirimidina de manera análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 26 (i) y el ejemplo 26 (k), o el ejemplo 21 (b). EM (ESI, ion pos.) m/z: 370 (M+1). ^1RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,41 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,80 (d, J= 4,9 Hz, 1 H), 7,41 (d, J= 4,9 Hz, 1 H), 4,13 (d, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H).

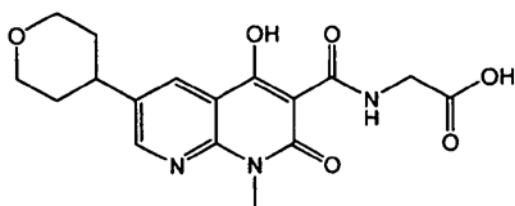
Ejemplos adicionales

Tabla 4. Se prepararon los siguientes ejemplos a partir de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 26 (h)) y cloropirimidinas disponibles comercialmente de manera análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 26 (i) y el ejemplo 26 (k), o el ejemplo 21 (b).

Ej.	Estructura	Nombre	EM (ESI) m/z	^1H -RMN
-----	------------	--------	--------------	-------------------

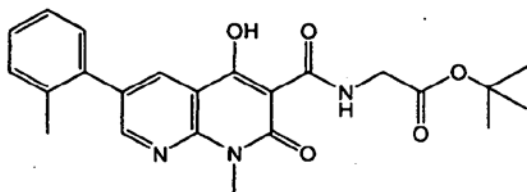
28		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(4-trifluorometil)-pirimidin-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético	422 (M-1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,22-10,49 (m, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 9,26-9,40 (m, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H).
29		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(4-trifluorometil)-piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético	386 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,41 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,10 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H).
30		Ácido 2-(6-(4,6-dimetilpirimidin-1-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético	384 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,25-10,51 (m, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 4,10 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,53 (s, 6 H).
31		Ácido 2-(6-(6-cloropirimidin-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético	390 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,37 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 9,14 (s, 2 H), 8,56 (s, 1 H), 4,12 (d, J = 3,4 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 1,07 (s, 1 H).
32		N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(6-(trifluorometil)-2-piridinil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	423 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,43 (s, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,25 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H).
33		Ácido 2-(6-(2-dimetilamino)fenil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético	397 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,22-10,49 (m, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 9,26-9,40 (m, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H).

Ejemplo 34

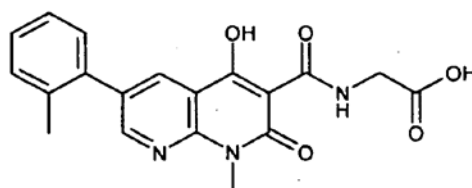


Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se trató una mezcla de ácido 2-(6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético (71 mg, 198 μ mol, ejemplo 26 (J)) e hidróxido de sodio 1 N (988 μ l, 988 μ mol) en MeOH (5 ml) con Pd al 10%/C (5,3 mg, 49 μ mol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó el recipiente de reacción y rellenó con hidrógeno (3x), y se agitó la mezcla a 23°C durante 75 minutos bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción del catalizador a través de un lecho de Celite®, y se lavó la torta de filtración con MeOH (50 ml). Se concentró el filtrado concentrado y se acidificó con HCl concentrado. Se recogió el sólido precipitado por filtración, se lavó con agua (10 ml), y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos.) m/z: 362 (M+1). ¹RMN (400 MHz, DMSO-c/6) δ ppm: 10,49 (s, 1 H), 8,80 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 8,26 (d, J= 1,8 Hz, 1 H), 4,14 (d, J= 5,3 Hz, 1 H), 3,98 (d, J=10,4 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,42-3,52 (m, 2 H), 2,91-3,09 (m, 1 H), 1,65-1,88 (m, 4 H).

Ejemplo 35



(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-o-tolil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 2 (a) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 26 (g)) con ácido o-tolilborónico (111 mg, 817 μ mol), y se aisló como un aceite de color ámbar tras purificación mediante HPLC preparativa (gradiente: MeCN al 0%/agua+TFA al 0,1%-MeCN al 90%/agua+TFA al 1%). EM (ESI, ion pos.) m/z: 424 (M+1).



(b) N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-o-tolil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA, y se aisló como un sólido de color beige. EM (ESI, ion pos.) m/z: 368 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,49 (m, 1 H), 8,86 (d, J= 1,8 Hz, 1 H), 8,35 (d, J= 1,8 Hz, 1 H), 7,32-7,40 (m, 4 H), 4,16 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).

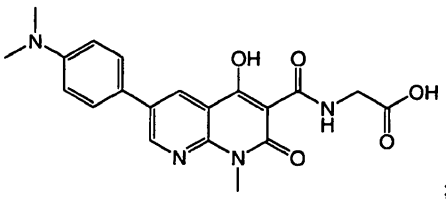
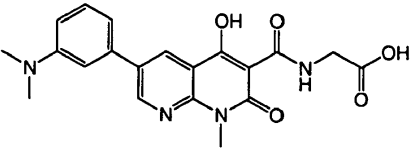
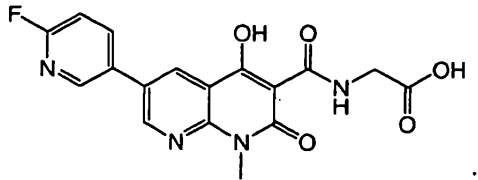
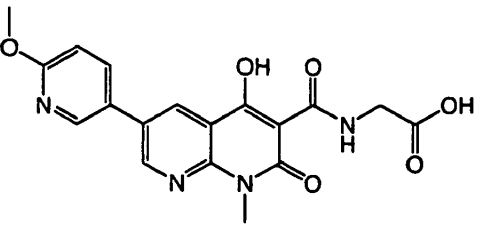
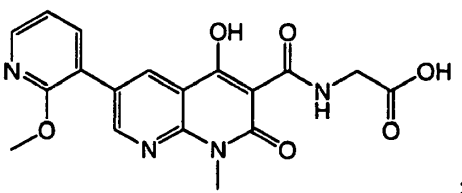
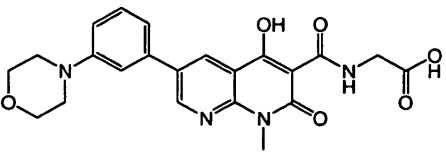
Ejemplos adicionales

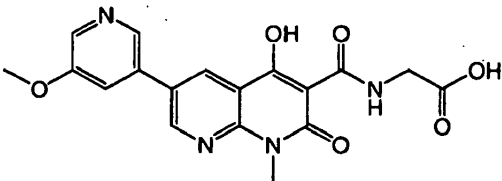
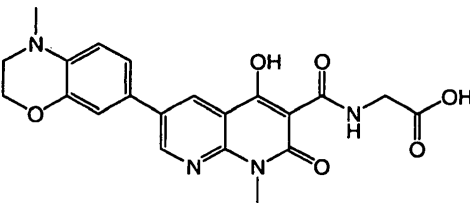
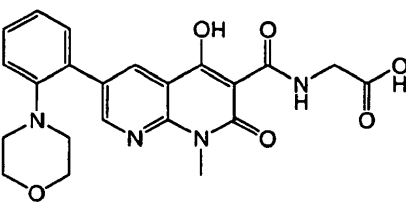
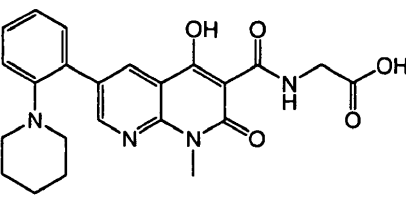
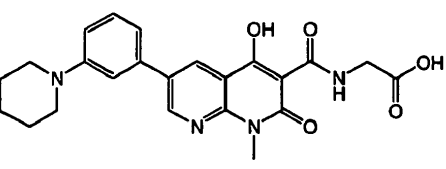
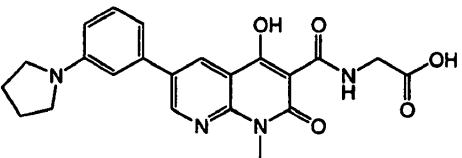
Tabla 5. Se prepararon los siguientes ejemplos a partir de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 26 (g)) y ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos disponibles comercialmente de manera análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 35 (a,b) y 21 (b).

Ej.	Estructura	Nombre	EM (ESI) m/z	¹ H-RMN
36		N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(2-(1-metiletil)oxi)-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	412 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,96 (s, 1 H), 10,48 (t, J= 5,6 Hz, 1 H), 8,98 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 8,59 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,19 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,07 (t, J=7,4 Hz, 1H), 4,66-4,74 (m, 1 H), 4,15 (d, J= 5,7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3 H), 1,25 (d, J=

				5,9 Hz, 6 H).
37		N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(4-((1-metiletil)oxi)-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	412 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,49 (s, 1 H), 9,11(d,J=2,4 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 8,6 Hz, 2 H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,66-4,74 (m, 1 H), 4,13 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 1,30 (d, J = 5,9 Hz, 6 H).
38		N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(3-((1-metiletil)oxi)-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	412 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,98 (s, 1 H), 10,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 9,15 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,58 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 8,1Hz, 1 H), 7,31-7,35 (m, 2 H), 7,00 (m, 1 H), 4,74-4,82 (m, 1 H), 4,16 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 1,31 (d, J=6,1Hz, 6 H).
39		N-((6-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina	396 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,98 (s, 1 H), 9,08 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,60 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,15 (d, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,26 (t, J = 8,8 Hz, 2 H).
40		N-((6-(2,6-Dimetilfenil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina	382 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,49 (m, 1 H), 8,68 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,18-7,27 (m, 3 H), 4,16 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,02 (s, 12 H).
41		N-((6-(2-(Aminocarbonil)-fenil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	397 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,17-10,67 (m, 1 H), 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,42 (d, J= 2,4 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,49-7,59 (m, 4 H), 7,39-7,48 (s, 1 H), 4,15 (d, J= 5,48 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H).
42		N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(2-(trifluorometil)-fenil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina	422 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,46 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,81 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,82 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,72 (t, J=

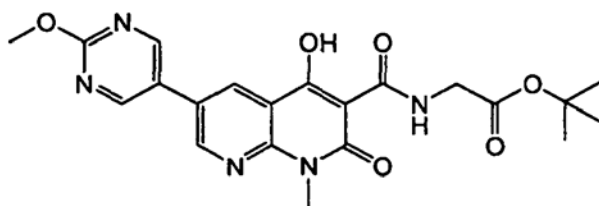
				7,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H).
43		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(piridin-4-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-acético	355 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,42 (t, J = 4,8 Hz, 1 H), 9,37 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,80-8,90 (m, 3 H), 8,22 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,16(d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H).
44		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(piridin-3-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-acético	355 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,45 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 9,26 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 9,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,79 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,77 (dd, J = 5,3, 1,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,76-7,83 (m, 1 H), 4,16 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H).
45		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-(2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-acético	368 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,46 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,94 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,72 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,13-8,22 (m, 1 H), 7,64-7,75 (m, 1 H), 4,16(d, J=5,6Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H).
46		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-acético	353 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,48 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 9,17 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,79-7,91 (m, 2 H), 7,33-7,65 (m, 3 H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H).
47		Ácido 2-(6-(6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-acético	387 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,96 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,98 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,16 (d, J=4,9 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H).
48		N-((6-(2-Fluoro-6-metil-3-piridinil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	387 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,88 -13,13 (m, 1 H), 10,44 (t, J=4,9 Hz, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,22 (dd, J = 10,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1 H), 4,16 (d, J=5,5 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,17 (d, J = 3,0 Hz, 3 H).

49		N-((6-(4-(Dimetilamino)-fenil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	397 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,97 (s, 1 H), 10,46-10,57 (m, 1H), 9,10 (s, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,15 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 2,97 (s, 6 H).
50		N-((6-(3-(Dimetilamino)-fenil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	397 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,49 (t, J = 5,7Hz, 1 H), 9,15 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 2,3 H, 1 H), 7,34 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,04-7,11 (m, 2 H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,16(d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,17 (s, 3 H), 3,00 (s, 6 H).
51		N-((6-(6-Fluoro-3-piridinil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	373 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,48 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,73 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 8,49 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,32-7,42 (m, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H).
52		N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(6-metiloxi)-3-piridinil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	385 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,48 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,62 (d, J= 13,3 Hz, 2 H), 8,13-8,25 (m, 1H), 7,03-7,39 (m, 1 H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,15 (d, J=3,7Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H).
53		N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(2-metiloxi)-3-piridinil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	385 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,47 (1 H, s), 9,03 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,26 (t, J=4,0 Hz, 1 H), 7,99 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H).
54		N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(3-(4-morfolinil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina	439 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,48 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 9,16 (d, J=2,3Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,32-7,42 (m, 2 H), 7,19-7,27 (m, 1 H), 7,00-7,08 (m, 1 H), 4,16 (d, J =5,6Hz,2H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,74 (s, 3 H), 3,24 (t, J=4,8, 4,5 Hz, 4 H).

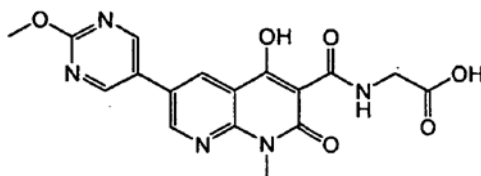
55		N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(5-metiloxi)-3-piridinil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina ;	385 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,99 (s a., 1 H) 10,46 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 4,16 (d, J=4,0 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H).
56		N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina ;	425 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,99 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,18-7,34 (m, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,72-6,90 (m, 1 H), 4,21 (d, J = 38,9 Hz, 4 H), 3,73 (s, 3 H), 3,03-3,56 (m, 3 H), 2,90 (s, 3 H).
57		N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(2-(4-morfolinil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina ;	439 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,49 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 7,41 (dd, J= 7,6, 7,0 Hz, 2 H), 7,16-7,23 (m, 2 H), 4,12 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,49 (s a., 4 H), 2,76 (s a., 4 H).
58		N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(2-(1-piperidinil)-fenil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina ;	437 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,49 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,07-7,24 (m, 2 H), 4,11 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 2,73 (s a., 4 H), 1,40 (s a., 6 H).
59		N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(3-(1-piperidinil)-fenil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina ;	437 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,98 (s, 1 H), 10,47 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 9,13 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,56 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,17-3,29 (m, 4 H), 1,60-1,71 (m, 4 H), 1,49-1,60 (m, 2 H).
60		N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(3-(1-pirrolidinil)-fenil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina ;	423 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,39-10,57 (m, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,45-8,62 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,88-7,06 (m, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,52-6,67 (m, 1 H), 4,02-4,28 (m, 3 H), 3,72 (s a., 6 H), 1,97 (s a., 4 H).

61		N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(5-pirimidinil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina	356 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,40-10,51 (m, 1 H), 9,21-9,39 (m, 4 H), 8,83 (s, 1 H), 4,15 (d, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H).
62		N-((6-(6-(Dimetilamino)-3-piridinil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina	398 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,50 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,47-8,54 (m, 1 H), 7,97 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 4,2 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,09 (s, 6 H).
63		N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(4-(4-morfolinil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)-carbonil)glicina	439 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,50 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 4,14 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,77 (t, J= 4,8 Hz, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 3,11-3,24 (m, 4 H).

Ejemplo 64

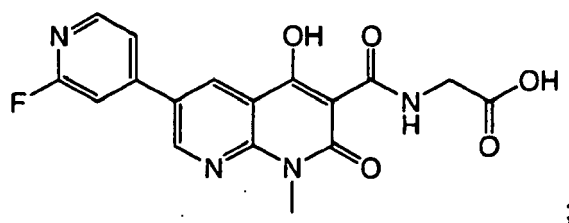


- 5 (a) 2-(4-Hidroxi-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se agitó una mezcla de ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico (0,34 g, 2,2 mmol), 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,500 g, 1,1 mmol, ejemplo 26 (g)), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (0,063 g, 0,22 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,100 g, 0,11 mmol) y fluoruro de potasio (0,076 mg, 3,3 mmol) en THF (8 ml) a 60°C durante 4 horas bajo una atmósfera de argón. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtración con EtOAc (3x100 ml). Se evaporó el filtrado combinado a presión reducida, y se diluyó el residuo con DCM (100 ml), y se filtró. Se lavó el filtrado con agua desionizada (3x75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-33%/hexanos) dando el compuesto del título.



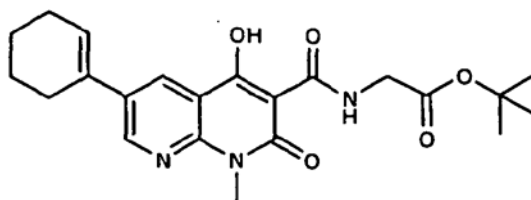
- 15 (b) Ácido 2-(4-hidroxi-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 386 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13,00 (s, 1 H), 10,45 (t, J= 4,8 Hz, 1 H), 9,15-9,23 (m, 1 H), 9,10 (s, 2 H), 8,72 (s, 1 H), 4,15 (d, J= 5,3 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H).

20 Ejemplo 65

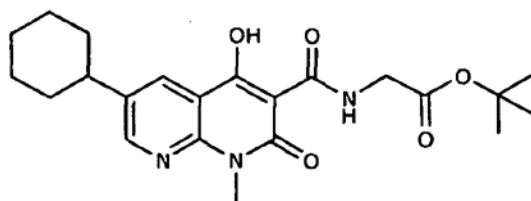


- 5 Ácido 2-(6-(2-fluoropiridin-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos para el ejemplo 64 (a, b) a partir de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 26 (g)) y ácido 2-fluoro-4-piridinilborónico. EM (ESI, ion pos.) m/z: 373 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,99 (s, 1 H), 10,34-10,48 (m, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,30-8,41 (m, 1 H), 7,84-7,96 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 4,04-4,25 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H).

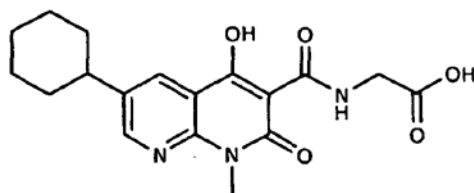
Ejemplo 66



- 10 (a) 2-(6-Ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 2 (a) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 26 (g)) con 2-ciclohexenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. EM (ESI, ion pos.) m/z: 414 (M+1).

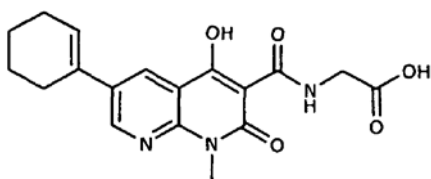


- 15 (b) 2-(6-Ciclohexil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 5(a) mediante hidrogenación de 2-(6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 416 (M+1).



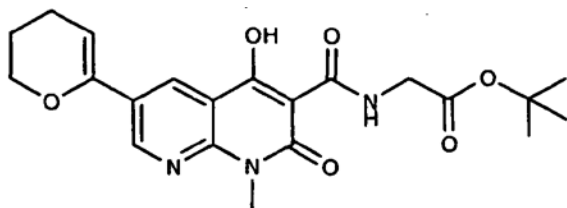
- 20 (c) Ácido 2-(6-ciclohexil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-ciclohexil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 360 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,50 (t, J= 5,6 Hz, 1 H), 8,75 (d, J= 2,3 Hz, 1 H), 8,24 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 4,14 (d, J= 5,6 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,65-2,80 (m, 1 H), 1,64-1,94 (m, 5 H), 1,12-1,63 (m, 5 H).

Ejemplo 67

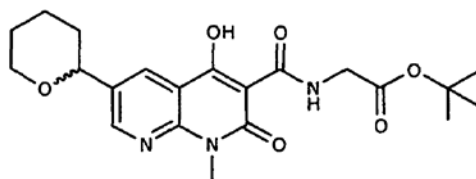


- 5 Ácido 2-(6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 66 (a)) con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 357 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,48 (t, J= 5,6 Hz, 1 H), 8,93 (d, J= 2,3 Hz, 1 H), 8,28 (d, J= 1,9 Hz, 1 H), 6,39 (s a., 1 H), 4,13 (d, J=5,6 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,39-2,46 (m, 2 H), 2,17-2,27 (m, 2 H), 1,70-1,84 (m, 2 H), 1,59-1,69 (m, 2 H).

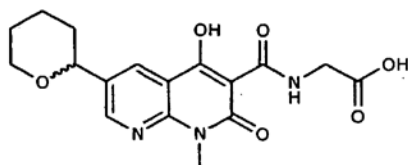
Ejemplo 68



- 10 (a) 2-(6-(5,6-Dihidro-4H-piran-2-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 2 (a) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 26 (g)) con 2-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

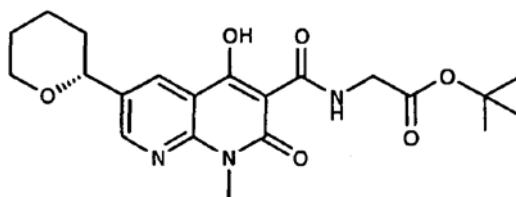


- 15 (b) (R,S)-2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 5 (a) mediante hidrogenación de 2-(6-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo, y se aisló como una mezcla de enantiómeros.

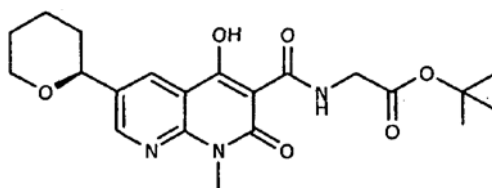


- 20 (c) Ácido (R,S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 362 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,47 (t, J= 5,5 Hz, 1 H), 8,79 (d, J= 2,3 Hz, 1 H), 8,35 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 4,55 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1 H), 4,13 (d, J= 5,7 Hz, 2 H), 4,04-4,11 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,55-3,62 (m, 1 H), 1,80-1,98 (m, 2 H), 1,41-1,75 (m, 4 H).

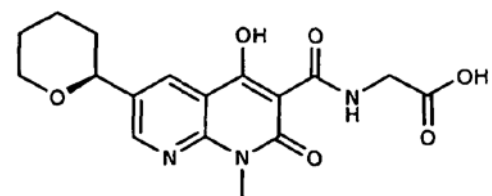
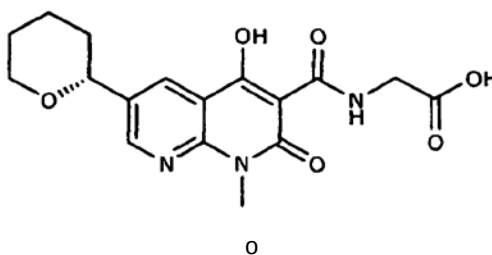
Ejemplos 69 y 70



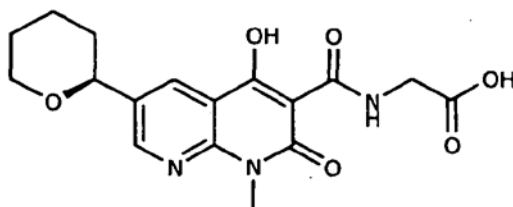
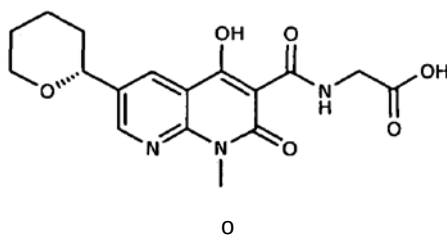
y



(a) (R)-2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo y (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. La separación de la mezcla racémica (R,S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 68 (b)) mediante HPLC preparativa en una columna Chiralcel OD(hexano/EtOH 9:1) produjo un compuesto que corría rápido y su enantiómero.



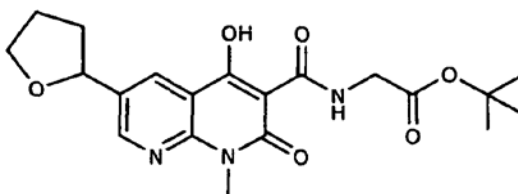
(b) Ácido (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético o ácido (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético (ejemplo 69). Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento del compuesto que corría rápido de la etapa (a) ((R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo o (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo) con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 362 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,47 (t, J= 5,3 Hz, 1 H), 8,79 (d, J= 2,3 Hz, 1 H), 8,35 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 4,55 (dd, J= 10,9, 1,8 Hz, 1 H), 4,14 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 4,08 (d, J= 12,0 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,54-3,64 (m, 1 H), 1,78-2,00 (m, 2 H), 1,27-1,76 (m, 4 H).



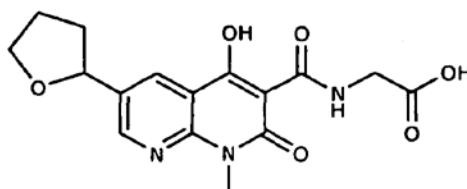
(c) Ácido (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético o ácido (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético (ejemplo 70). Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de del enantiómero que corría más lento de la etapa (a) ((R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo o (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo) con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 362 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,47 (t, J= 5,3 Hz, 1 H), 8,79 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 8,35 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 4,55 (dd, J= 11,3, 1,8 Hz, 1 H), 4,14 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 4,08 (d, J= 11,7 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H),

3,53-3,65 (m, 1 H), 1,81-1,97 (m, 2 H), 1,43-1,71 (m, 4 H).

Ejemplo 71

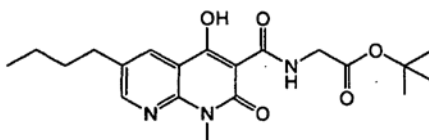


(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se purgó con argón una mezcla de N,N-diciclohexilmetilamina (0,5 ml, 2 mmol), 2,5-dihidrofurano (0,6 ml, 8 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,183 g, 0,2 mmol), y 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,700 g, 2 mmol, ejemplo 26 (g)) en dioxano (20 ml) y se trató con tri-terc-butilfosfina (0,06 ml, 0,3 mmol). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se calentó la mezcla a 120°C durante 18 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite®. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 10-30%/hexanos) dando un aceite de color amarillo. Se disolvió el aceite en EtOAc (20 ml) y se hidrogenó sobre negro de paladio (0,019 g) bajo hidrógeno a 1 atmósfera a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de Celite®, y se evaporó el filtrado a presión reducida, y se secó a vacío dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 404 (M+1).

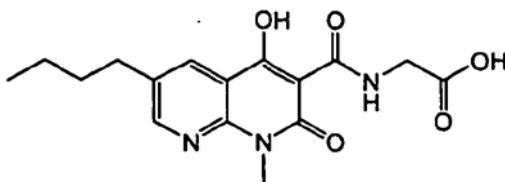


(b) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 348 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,48 (t, J= 5,9 Hz, 1 H), 8,79 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 8,34 (d, J= 2,6 Hz, 1 H), 5,01 (t, J= 7,3 Hz, 1 H), 4,14 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 4,01-4,09 (m, 1 H), 3,80-3,90 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,32-2,44 (m, 1 H), 1,92-2,07 (m, 2 H), 1,68-1,82 (m, 1 H).

Ejemplo 72



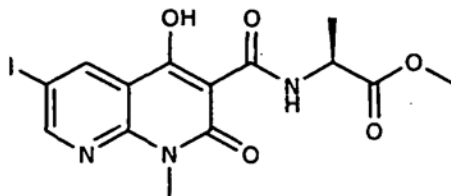
(a) 2-(6-Butil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se purgó con argón una mezcla de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,500 g, 1,1 mmol, ejemplo 26 (g)), acetato de paladio (II) (0,049 g, 0,22 mmol), fluoruro de cesio (0,33 g, 2,2 mmol), yoduro de cobre (I) (0,062 g, 0,33 mmol) y tri-terc-butilfosfina (0,088 g, 0,44 mmol) en DMF (5 ml) y se trató con estannato de tributil(ciclopropilo) (0,72 g, 2,2 mmol). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se calentó la mezcla a 70°C durante 14 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc (75 ml). Se evaporó el filtrado combinado a presión reducida, y se diluyó el residuo con DCM (100 ml), y se filtró. Se lavó el filtrado con agua desionizada (3x50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: Et₂O al 25-50%/hexanos) dando el compuesto del título.



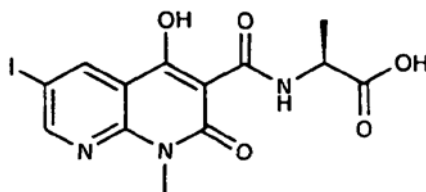
(b) Ácido 2-(6-butil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-(4-butilfenil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.)

m/z: 334 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,77-13,12 (m, 1 H), 10,50 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,55-1,66 (m, 2 H), 1,27-1,38 (m, 2 H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3 H).

Ejemplo 73

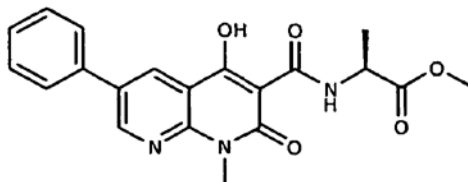


(a) (S)-2-(4-Hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoato de metilo. Se preparó el compuesto del título como un sólido de color tostado a partir de 4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 26 (f)) y clorhidrato de éster metílico de alanina, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f). EM (ESI, ion pos.) m/z: 432 (M+1).

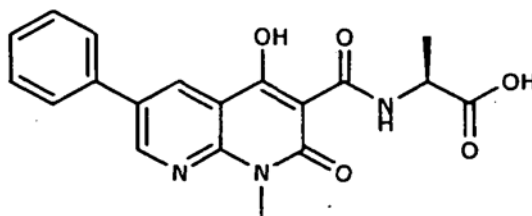


(b) Ácido (S)-2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoico. Se agitó (S)-2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoato de metilo con una mezcla de THF (10 ml) y NaOH 1 N (10 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida, y se acidificó el residuo acuoso con HCl 1 N. Se filtró el precipitado sólido, y se lavó la torta de filtración con H_2O y Et_2O , y se secó a vacío dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 418 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,15 (s, 1 H), 10,58 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 4,39-4,66 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplo 74

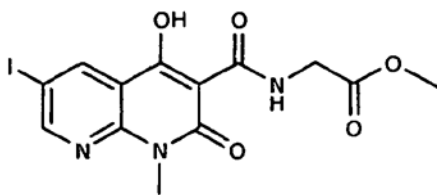


(a) (S)-2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoato de metilo. Se preparó el compuesto del título a partir de (S)-2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoato de metilo (ejemplo 73 (a)) y ácido fenilborónico, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 2 (a).

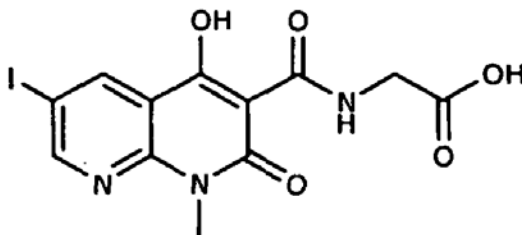


(b) Ácido (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoico. Se preparó el compuesto del título mediante hidrólisis de (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoato de metilo, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 73 (b). EM (ESI, ion pos.) m/z: 368 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,65 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 9,17 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,13-7,72 (m, 3 H), 4,31-4,72 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 75

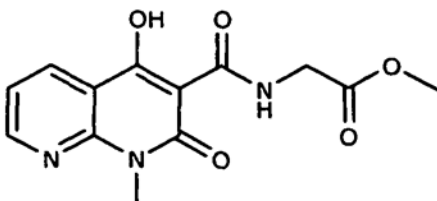


(a) 2-(4-Hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de metilo. Se preparó el compuesto del título a partir de 4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo (ejemplo 26 (f)) y clorhidrato de éster metílico de glicina, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f).

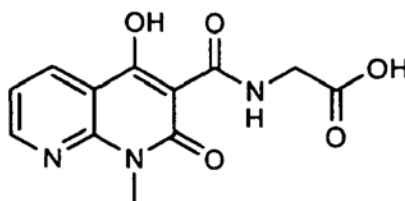


(b) Ácido 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título mediante hidrólisis de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de metilo, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 73 (b). EM (ESI, ion pos.) m/z: 404 (M+1). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,41 (t, J= 4,9 Hz, 1 H), 9,01 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 8,66 (d, J= 2,3 Hz, 1 H), 4,14 (d, J= 5,4 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H).

Ejemplo 76

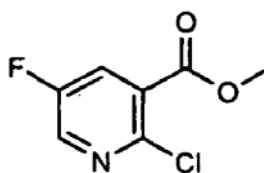


(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de metilo. Se preparó el compuesto del título mediante hidrogenación de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de metilo (ejemplo 75 (a)), de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 5 (a).



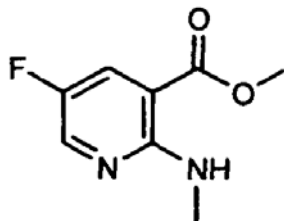
(b) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título mediante hidrólisis de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de metilo, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 73 (b). EM (ESI, ion pos.) m/z: 278 (M+1). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,46 (t, J= 4,9 Hz, 1 H), 8,83 (dd, J= 4,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J= 7,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,30-7,55 (m, 1 H), 4,15 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H).

Ejemplo 77

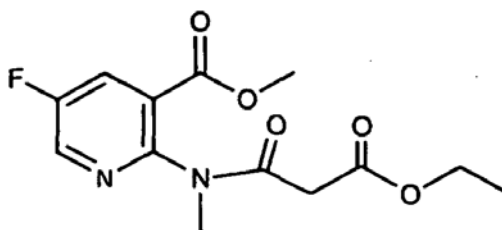


(a) 2-Cloro-5-fluoronicotinato de metilo. A una mezcla de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (6,66 g, 37,9 mmol) y K_2CO_3 (15,7 g, 114 mmol) en acetona (125 ml) se le añadió yodometano (2,60 ml, 41,7 mmol) gota a gota con

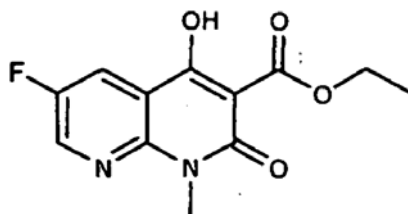
agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 35°C durante 18 horas y se filtró sobre un tapón de Celite®. Se evaporó el filtrado a presión reducida dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 190 (M+1).



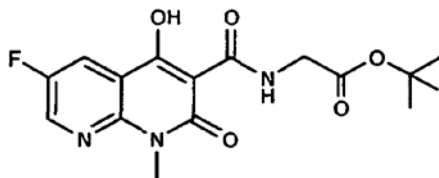
- 5 (b) 5-Fluoro-2-(metilamino)nicotinato de metilo. Se agitó una mezcla de 2-cloro-5-fluoronicotinato de metilo (3,82 g, 20 mmol) y K₂CO₃ (5,6 g, 40 mmol) en THF (25 ml) bajo nitrógeno durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió una disolución 2 M de metilamina en THF (10 ml, 20 mmol), y se continuó con la agitación durante 63 horas. Se filtró la mezcla de reacción sobre Celite®, y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM) dando el compuesto del título como un aceite de color naranja. EM (ESI, ion pos.) m/z: 185 (M+1).



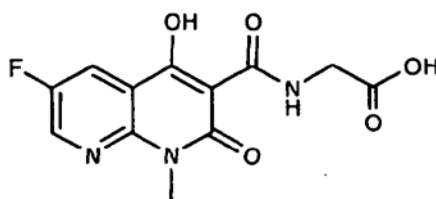
- 15 (c) 2-(3-Etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)-5-fluoronicotinato de metilo. Se calentó una mezcla de 5-fluoro-2-(metilamino)nicotinato de metilo (0,300 g, 1,6 mmol) y cloruro de etil-malonoílo (0,19 ml, 1,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) hasta 80°C durante 63 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-30%/hexanos) dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 299 (M+1).



- 20 (d) 6-Fluoro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo. A una disolución de 2-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)-5-fluoronicotinato de metilo (1,374 g, 4,6 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió una disolución al 20% de EtONa en EtOH (3,2 ml, 9,2 mmol) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos, y se filtró el sólido de color blanco que precipitó. Se separó la torta de filtración y se secó a vacío dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 267 (M+1).

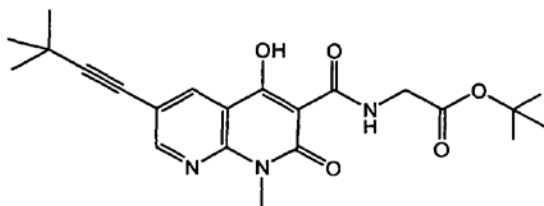


- 25 (e) 2-(6-Fluoro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título a partir de 6-fluoro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo y clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo de manera análoga a las condiciones descritas en el ejemplo 1 (f). EM (ESI, ion pos.) m/z: 351 (M+1).

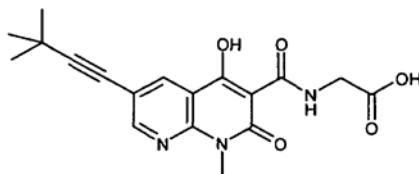


(f) Ácido 2-(6-fluoro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-fluoro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 296 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,46 (t, J= 5,1 Hz, 1 H), 8,89 (d, J= 2,9 Hz, 1 H), 8,31 (dd, J= 8,1, 3,0 Hz, 1 H), 4,15 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H).

Ejemplo 78

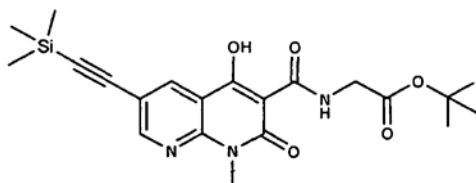


(a) 2-(6-(3,3-Dimetilbut-1-inil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se cargó un vial de presión con 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (250 mg, 544 μmol, ejemplo 26 (g)), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38,2 mg, 54,4 μmol), yoduro de cobre (I) (20,7 mg, 109 μmol), THF (2,7 ml), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,284 ml, 1,633 mmol) y terc-butilacetileno (0,134 ml, 1,09 mmol) bajo nitrógeno. Se cerró herméticamente el vial y se calentó hasta 110°C durante 1 hora. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se lavó el residuo sólido con Et₂O y se secó a vacío dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 414 (M+1).

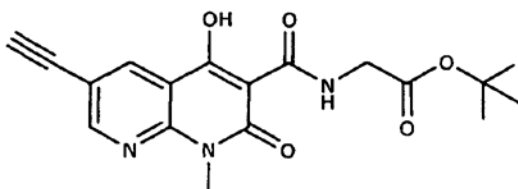


(b) N-((6-(3,3-Dimetil-1-butin-1-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-(3,3-dimetilbut-1-inil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 358 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,40 (m, 1 H), 8,69-8,86 (m, 1 H), 8,19-8,40 (m, 1 H), 4,15 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 1,33 (s, 9 H).

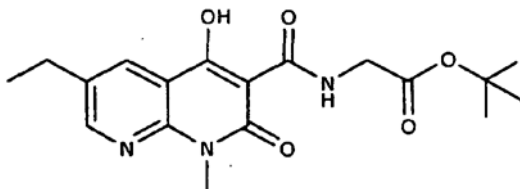
Ejemplo 79



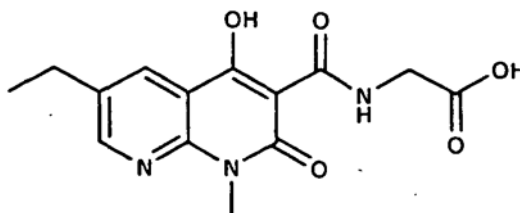
(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(2-(trimetilsilil)etnil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 78 (a) a partir de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 26 (g)) y (trimetilsilil)acetileno. EM (ESI, ion pos.) m/z: 430 (M+1).



- 5 (b) 2-(6-Etinil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se agitó una mezcla de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(2-(trimetilsilil)etnil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,450 g, 1,0 mmol), fluoruro de cesio (0,039 g, 1,0 mmol), DMF (0,25 ml, 3,2 mmol) y MeOH (10 ml) a temperatura ambiente bajo N₂ durante 6 horas. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida, y se diluyó el residuo con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se secó a vacío el residuo dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 358 (M+1).

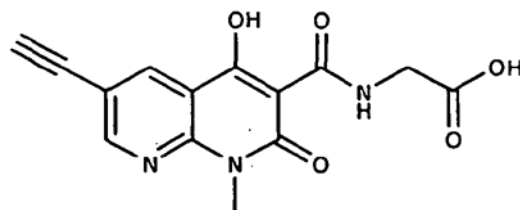


- 10 (c) 2-(6-Etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 5(a) mediante hidrogenación de 2-(6-etnil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 362 (M+1).



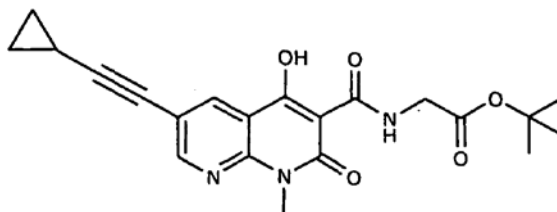
- 15 (d) Ácido 2-(6-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 306 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,50 (t, J= 5,6 Hz, 1 H), 8,73 (d, J= 2,3 Hz, 1 H), 8,29 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 4,14 (d, J= 5,7 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,77 (q, J= 7,5 Hz, 2 H), 1,25 (t, J= 7,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 80

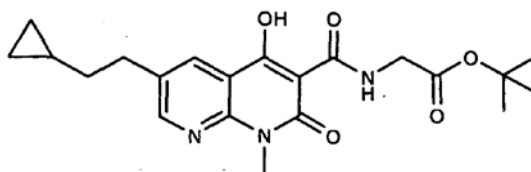


- 20 Ácido 2-(6-etinil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-etinil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 79 (b)) con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 302 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,39 (t, J= 5,3 Hz, 1 H), 8,91 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 8,44 (d, J= 2,3 Hz, 1 H), 4,51 (s, 1 H), 4,15 (d, J= 5,7 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H).

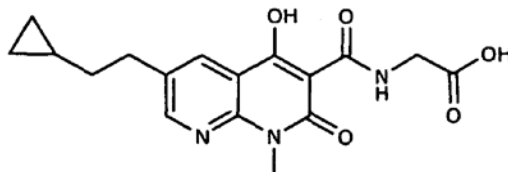
Ejemplo 81



- 30 (a) 2-(6-(2-Ciclopropiletinil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 26 (g)) y etinilciclopropano de manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 78 (a). EM (ESI, ion pos.) m/z: 398 (M+1).

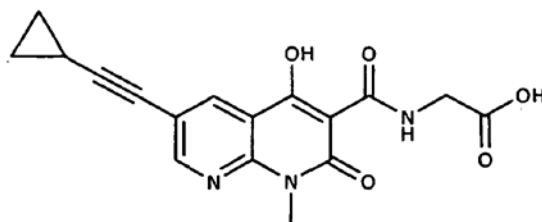


(b) 2-(6-(2-Ciclopropiletil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 5(a) mediante hidrogenación de 2-(6-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 402 (M+1).



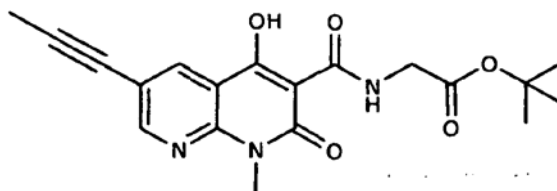
(c) Ácido 2-(6-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 346 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,50 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,72 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 8,28 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 4,14 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,82 (t, 2 H), 1,40-1,63 (m, 2 H), 0,57-0,80 (m, 1 H), 0,29-0,44 (m, 2 H), 0,02-0,09 (m, 2 H).

Ejemplo 82

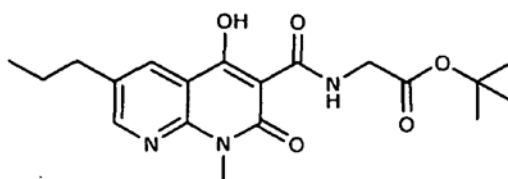


Ácido 2-(6-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-(2-ciclopropiletil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 81 (a)) con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 342 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,40 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,80 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 8,31 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 4,14 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 1,53-1,67 (m, 1 H), 0,86-0,99 (m, 2 H), 0,74-0,87 (m, 2 H).

Ejemplo 83

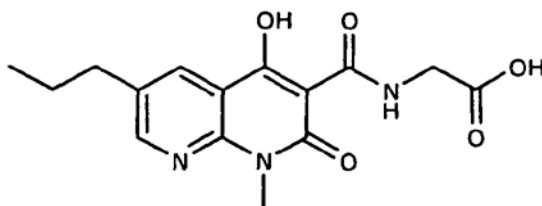


(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(prop-1-inil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 26 (g)) y prop-1-ino de manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 78 (a).



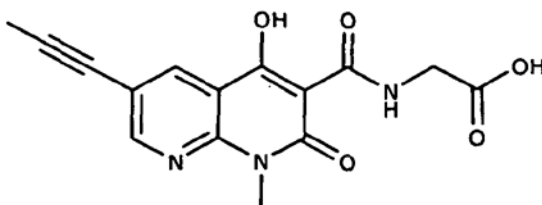
(b) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el

compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 5 (a) mediante hidrogenación de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(prop-1-inil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo.



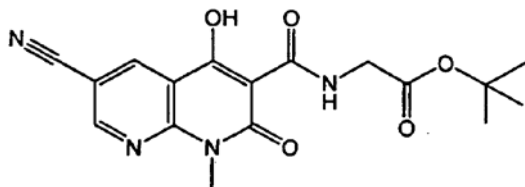
(c) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-propil-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 320 (M+1). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,50 (t, J= 5,6 Hz, 1 H), 8,71 (d, J= 2,3 Hz, 1 H), 8,27 (d, J= 2,3 Hz, 1 H), 4,14 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,67-2,78 (m, 2 H), 1,56-1,77 (m, 2 H), 0,91 (t, J= 7,3 Hz, 3 H).

Ejemplo 84

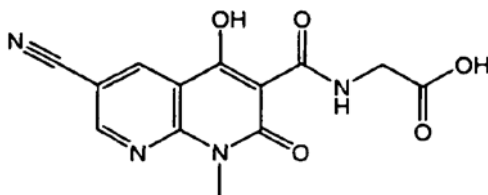


Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(prop-1-inil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(prop-1-inil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 83 (a)) con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 315 (M+1). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,98 (s, 1 H), 10,41 (t, J= 5,4 Hz, 1 H), 8,83 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 8,34 (d, J= 2,0 Hz, 1 H), 4,14 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H).

Ejemplo 85

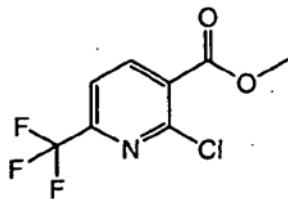


(a) 2-(6-Ciano-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. A una mezcla de 2-(4-hidroxi-6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (250 mg, 0,544 mmol, ejemplo 26 (g)) y cianuro de zinc (95,9 mg, 817 μmol) en DMF (2,7 ml) se le añadió aducto de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -cloroformo (28,2 mg, 0,027 mmol) y dppf (15,1 mg, 0,027 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 2 horas y se dejó que alcanzase la temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente: MeCN al 0%/agua+TFA al 0,1%-MeCN al 90%/agua+TFA al 1%) dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 356 (M-1).

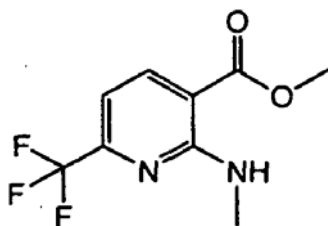


(b) N-((6-Ciano-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-il)carbonil)glicina. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-ciano-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 303 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,30 (m, 1 H), 9,22 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,92 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 4,16 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H).

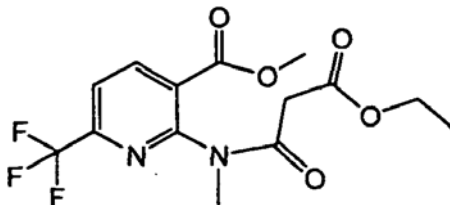
Ejemplo 86



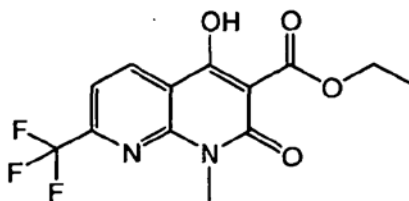
- 5 (a) 2-Cloro-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 77 (a) mediante tratamiento de ácido 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotínico con yodometano. EM (ESI, ion pos.) m/z: 240 (M+1).



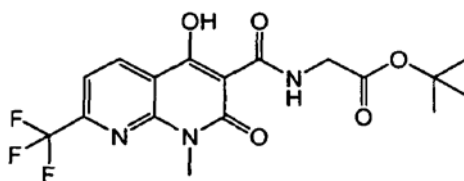
- (b) 2-(Metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 77 (b) mediante tratamiento de 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo con metilamina. EM (ESI, ion pos.) m/z: 235 (M+1).



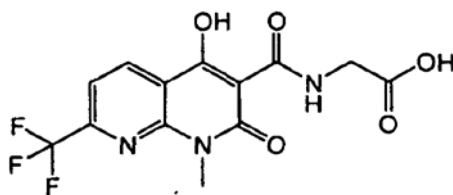
- 10 (c) 2-(3-Etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 77 (c) mediante tratamiento de 2-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo con 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 349 (M+1).



- 15 (d) 4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 77 (d) mediante tratamiento de 2-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo con NaOEt. EM (ESI, ion pos.) m/z: 317 (M+1).

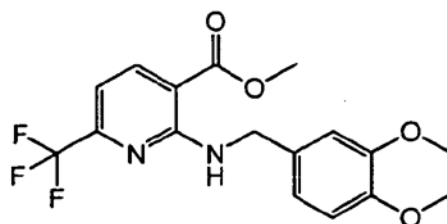


- 20 (e) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título a partir de 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo y clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo de manera análoga a las condiciones descritas en el ejemplo 1 (f)-EM (ESI, ion pos.) m/z: 346 (-terc-Bu) (M+1).

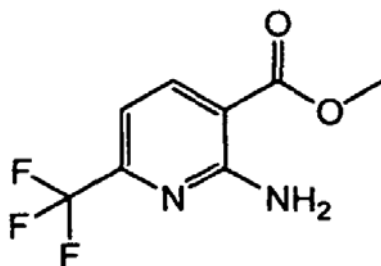


(f) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 346 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,99 (s, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 8,71 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 4,16 (d, J= 5,7 Hz, 2 H), 3,67 (s, 3 H).

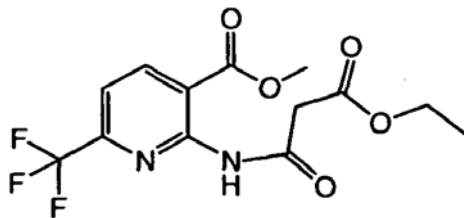
Ejemplo 87



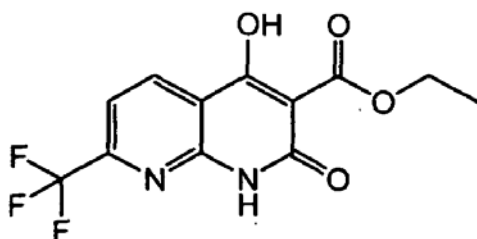
(a) 2-(3,4-Dimetoxibencilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo. Se agitó una mezcla de 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo (0,122 g, 0,509 mmol, ejemplo 86 (a)), K_2CO_3 (0,070 g, 0,509 mmol) y 3,4-dimetoxibencilamina (0,077 ml, 0,509 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 10%/hexanos) dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 371 (M+1).



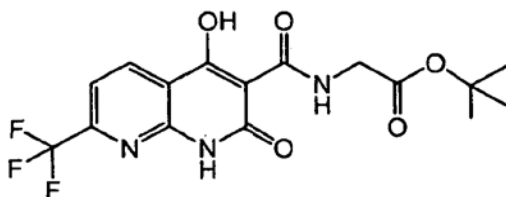
(b) 2-Amino-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(3,4-dimetoxibencilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 221 (M+1).



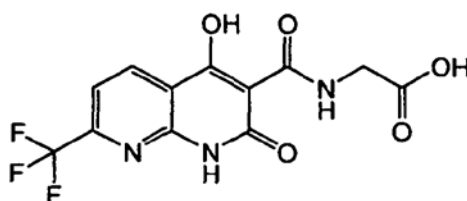
(c) 2-(3-Etoxi-3-oxopropanamido)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 77 (c) mediante tratamiento de 2-amino-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo con cloruro de etil-malonoílo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 335 (M+1).



(d) 4-Hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 77 (d) mediante tratamiento de 2-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo con EtONa. EM (ESI, ion pos.) m/z: 303 (M+1).

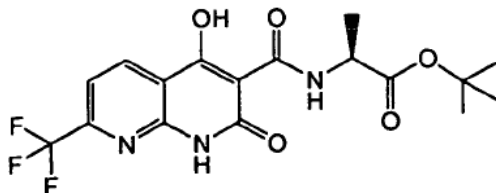


- 5 (e) 2-(4-Hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo y clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo de manera análoga a las condiciones descritas en el ejemplo 1 (f). EM (ESI, ion pos.) m/z: 388 (M+1).

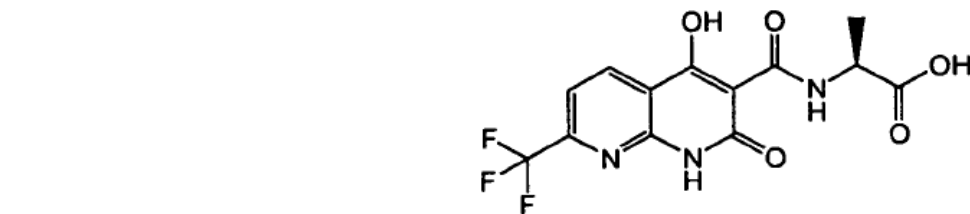


- 10 (f) Ácido 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 354 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,67 (s, 1 H), 10,31 (t, J= 5,3 Hz, 1 H), 8,63 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,79 (d, J= 8,2 Hz, 1 H), 4,15 (d, J= 5,7 Hz, 2 H).

15 Ejemplo 88

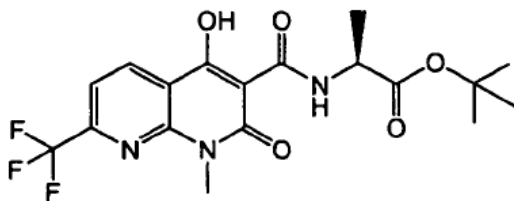


- (a) (S)-2-(4-Hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título a partir de 4-hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo (ejemplo 87 (d)) y clorhidrato de éster metílico de alanina, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f).



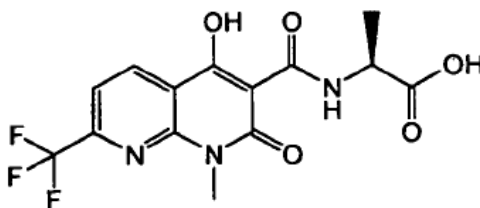
- (b) Ácido (S)-2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoico. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de (S)-2-(4-hidroxi-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 346 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13,17 (s, 1 H), 12,72 (s, 1 H), 10,48 (d, J= 7,5 Hz, 1 H), 8,63 (d, J= 8,2 Hz, 1 H), 7,79 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 4,37-4,75 (m, 1 H), 1,46 (d, J= 7,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 89



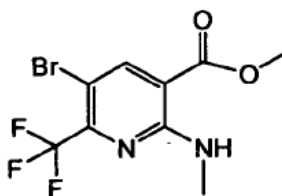
(a) (S)-2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoato de terc-butilo.

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo (ejemplo 86 (d)) y clorhidrato de éster metílico de alanina, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f).

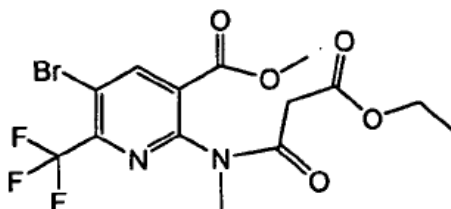


(b) Ácido (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoico. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)propanoato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 360 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,54 (d, J= 6,7 Hz, 1 H), 8,72 (d, J= 7,9 Hz, 1 H), 7,87 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 4,46-4,63 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 1,47 (d, J= 7,2 Hz, 3 H).

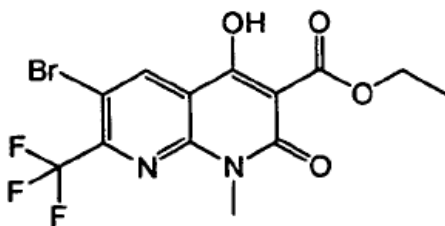
Ejemplo 90



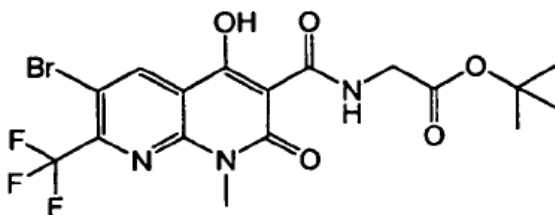
(a) 5-Bromo-2-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo. A una disolución de 2-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo (1,5 g, 6 mmol, ejemplo 86 (b)) en ácido acético (5 ml, 87 mmol) se le añadió gota a gota una disolución de bromo (0,7 ml, 13 mmol) en ácido acético (5 ml, 87 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos y se concentró a presión reducida (temperatura del baño de 50°C y presión de 30 Torr). Se formó la mezcla azeotrópica del residuo con tolueno (1x) y MeOH (2x) y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 314 (M+1).



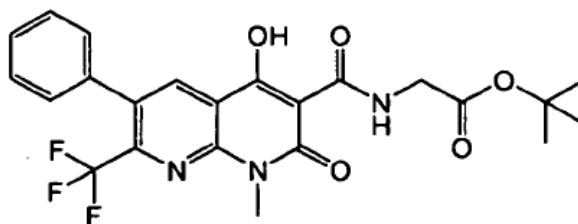
(b) 5-Bromo-2-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 77 (c) mediante tratamiento de 5-bromo-2-(metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo con cloruro de etil-malonoílo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 428 (M+1).



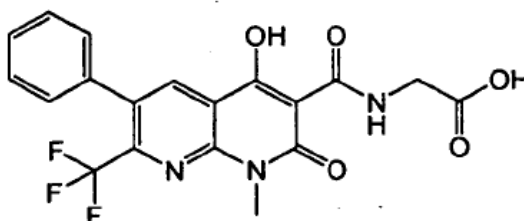
(c) 6-Bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 77 (d) mediante tratamiento de 5-bromo-2-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)-6-(trifluorometil)nicotinato de metilo con EtONa. EM (ESI, ion pos.) m/z: 396 (M+1).



(d) 2-(6-Bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título a partir de 6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo y clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo de manera análoga a las condiciones descritas en el ejemplo 1 (f). EM (ESI, ion pos.) m/z: 426 (-terc-Bu) (M+1).



(e) 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo y ácido fenilborónico, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 2 (a). EM (ESI, ion pos.) m/z: 422 (-terc-Bu) (M+1).



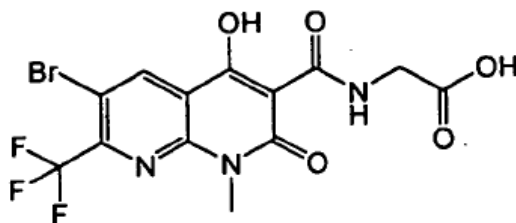
(f) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 422 (M+1). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,01 (s, 1 H), 10,26-10,51 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,34-7,61 (m, 5 H), 4,17 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H).

Ejemplos adicionales

Tabla 6. Se prepararon los siguientes ejemplos a partir de 2-(6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 90 (d)) y ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos disponibles comercialmente de manera análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 32 (a, b) y 21 (b).

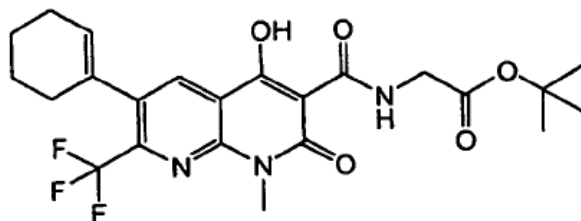
Ej.	Estructura	Nombre	EM (ESI) m/z	¹ H-RMN
91		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(piridin-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético	423 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 13,00 (s. a., 1 H), 10,03-10,67 (m, 1 H), 8,71 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1 H), 4,17 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H).
92		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-(2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-acético	437 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12,95 (s. a., 1 H), 10,38 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,51-7,62 (m, 1 H), 4,17 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H).
93		Ácido 2-(6-ciclopropil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético	386 (M+1)	¹ H-RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 13,06 (s. a., 1 H), 10,40 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1H), 4,15 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 2,05-2,34 (m, 1 H), 1,01-1,25 (m, 2 H), 0,72-0,96 (m, 2 H).

Ejemplo 94

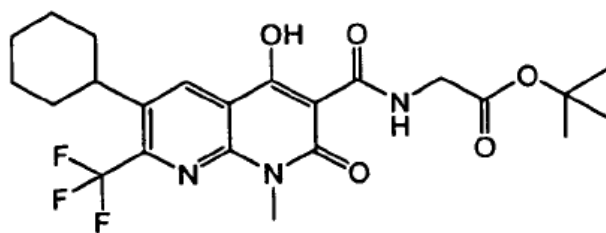


Ácido 2-(6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 90 (d)) con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 425 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13,02 (s. a., 1 H), 10,34 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 4,16 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H).

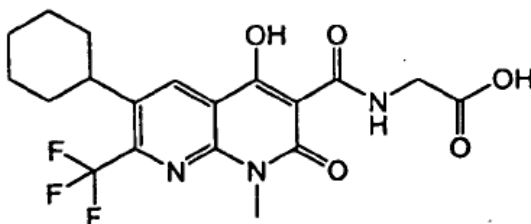
Ejemplo 95



- 10 (a) 2-(6-Ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 90 (d)) y 2-ciclohexenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 2 (a). EM (ESI, ion pos.) m/z: 424 (-terc-Bu) (M+1).

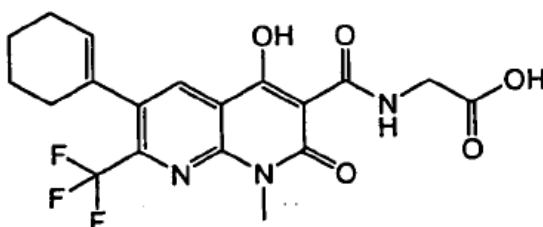


(b) 2-(6-Ciclohexil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título mediante hidrogenación de 2-(6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 5(a). EM (ESI, ion pos.) m/z: 428 (-terc-Bu) (M+1).



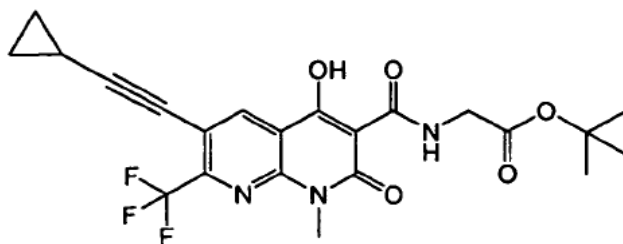
(c) Ácido 2-(6-ciclohexil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-ciclohexil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 428 (M+1). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,99 (s, 1 H), 10,41 (t, J= 5,4 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 4,16 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 2,80-2,98 (m, 1 H), 1,54-1,91 (m, 7 H), 1,26-1,49 (m, 3 H).

Ejemplo 96

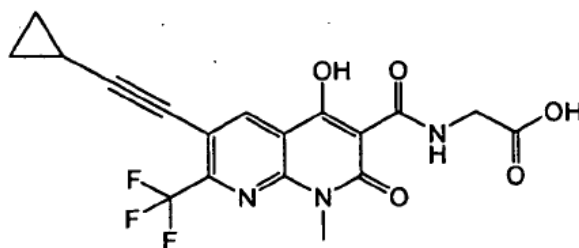


Ácido 2-(6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 95 (a)) con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 426 (M+1). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,02 (s, 1 H), 10,39 (t, J= 5,6 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 5,52-5,79 (m, 1 H), 4,15 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 2,04-2,37 (m, 4 H), 1,57-1,89 (m, 4 H).

Ejemplo 97

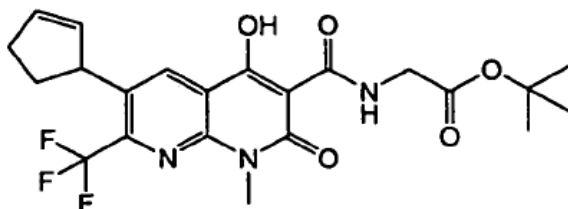


(a) 2-(6-(2-Ciclopropiletinil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 90 (d)) y etinilciclopropano de manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 78 (a). EM (ESI, ion pos.) m/z: 409 (-terc-Bu) (M+1).

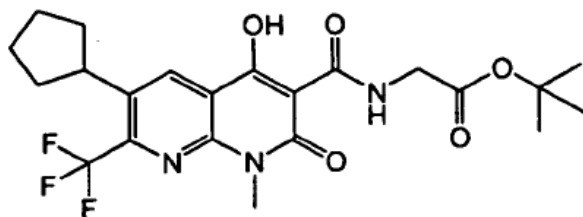


(b) Ácido 2-(6-(2-ciclopropiletinil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-(2-ciclopropiletinil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 410 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13,01 (s. a., 1 H), 10,34 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 4,15 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 1,48-1,85 (m, 1 H), 0,91-1,05 (m, 2 H), 0,76-0,87 (m, 2 H).

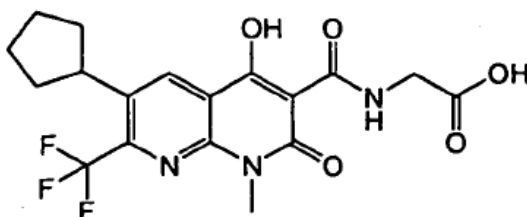
Ejemplo 98



(a) 2-(6-(Ciclopent-2-enil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se purgó con argón una mezcla de 2-(6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (1,00 g, 2082 μmol, ejemplo 90 (d)), acetato de paladio (0,023 g, 104 μmol), acetato de sodio (0,205 g, 2499 μmol) y ciclopenteno (0,9 ml, 10412 μmol) y se trató con tri-terc-butilfosfina (0,04 ml, 208 μmol). Se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se calentó la mezcla a 120°C durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl acuoso al 5% (3x), NaHCO₃ saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se lavó el residuo con hexano, y se secó a vacío dando del compuesto del título en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



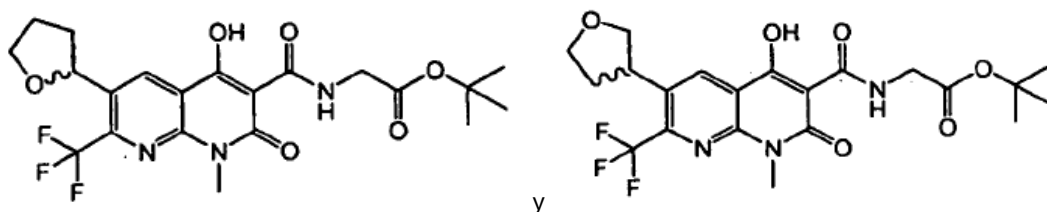
(b) 2-(6-Ciclopentil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se hidrogenó una disolución de 2-(6-(ciclopent-2-enil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (200 mg, 428 μmol) en EtOAc (20 ml) sobre negro de paladio (20 mg) bajo 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de Celite®, y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-30%/hexanos) dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 414 (-terc-Bu) (M+1).



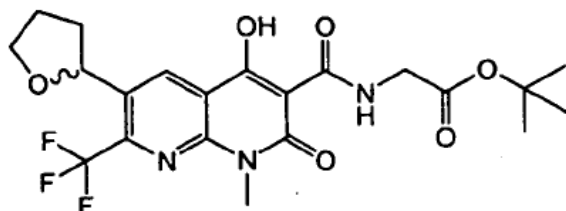
(c) Ácido 2-(6-ciclopentil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético.

Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-ciclopentil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 414 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13,04 (s. a., 1 H), 10,40 (t, J= 5,0 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 4,15 (d, J= 5,4 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,24-3,41 (m, 1 H), 1,99-2,16 (m, 2 H), 1,88 (s, 2 H), 1,57-1,80 (m, 4 H).

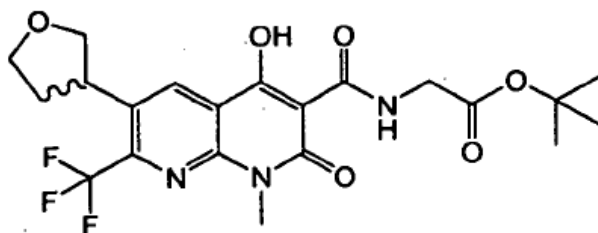
Ejemplo 99



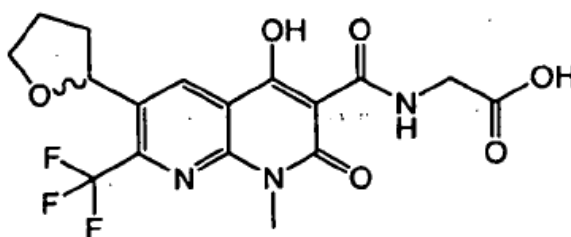
(a) (R,S)-2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo y (R,S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se prepararon los compuestos del título como una mezcla 1:1 a partir de 2-(6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 90 (d)) y 2,5-dihidrofurano de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 98 (a).



(b) (R,S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se aisló el compuesto del título tras la separación de la mezcla 1:1 de productos en la etapa (a) mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-20%/hexanos). EM (ESI, ion pos.) m/z: 416 (-terc-Bu) (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,38-10,86 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 5,29 (t, 1 H), 4,20-4,34 (m, 1 H), 4,14 (d, J= 5,4 Hz, 2 H), 3,92-4,07 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 2,35-2,60 (m, 1 H), 1,99-2,18 (m, 2 H), 1,61-1,81 (m, 1 H), 1,51 (s, 9 H).



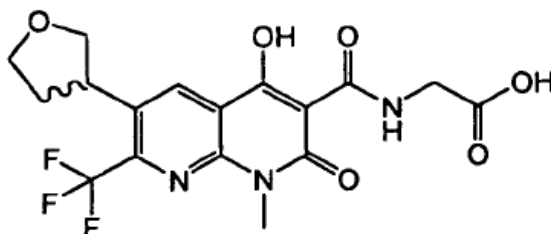
(c) (R,S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se aisló el compuesto del título como el segundo componente de la mezcla 1:1 mezcla de productos en la etapa (a). EM (ESI, ion pos.) m/z: 416 (-terc-Bu) (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,62 (t, J= 4,0 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 4,16-4,24 (m, 1 H), 4,07-4,16 (m, 3 H), 3,83-4,01 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,40-2,60 (m, 1 H), 1,92-2,13 (m, 1 H), 1,51 (s, 9 H).



(d) Ácido (R,S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo

1 (g) mediante tratamiento de 2-(6-ciclopentil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 416 (M+1). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,97 (s. a., 1 H), 10,38 (t, J= 5,3 Hz, 1 H), 8,65 (s, 1H), 5,18 (t, J= 8,0 Hz, 1 H), 4,05-4,30 (m, 3 H), 3,80-4,00 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 2,29-2,47 (m, 1 H), 1,89-2,17 (m, 2 H), 1,55-1,84 (m, 1 H).

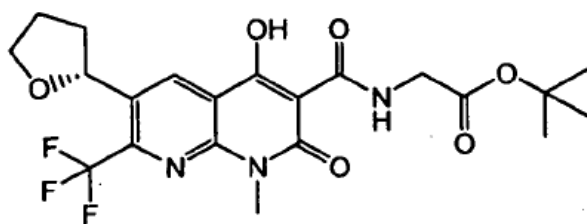
5 Ejemplo 100



Ácido (R,S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético.

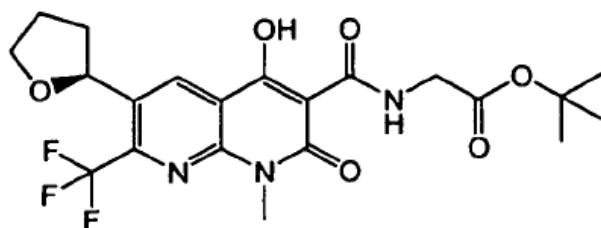
10 Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de (R,S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 99 (c)) con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 416 (M+1). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,00 (s. a., 1 H), 10,39 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 4,15 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 4,01-4,11 (m, 1 H), 3,92-4,01 (m, 1 H), 3,70-3,88 (m, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 2,38-2,47 (m, 1 H), 1,89-2,06 (m, 1 H).

Ejemplos 101 y 102



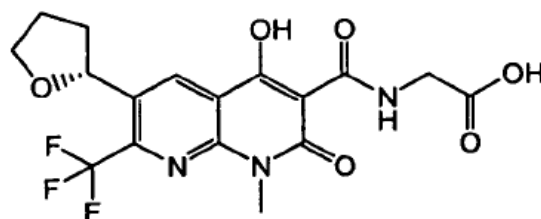
15

y

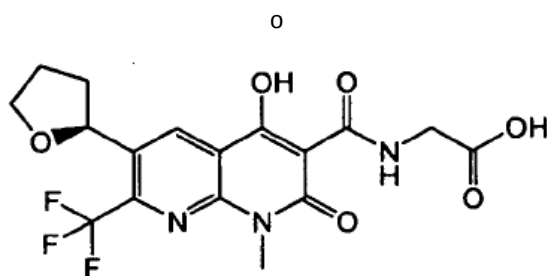


20

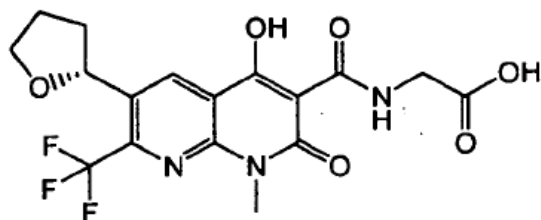
(a) (R)-2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo y (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se prepararon los compuestos del título mediante separación de la mezcla racémica (R,S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 99 (b)) mediante SFC preparativa en una columna quiral (Chiralpak AD-H, 150 x 4,6 mm, 5 μm) con fase móvil (CO_2 líquido/MeOH 85:15 (0,2% de dietilamina) y velocidad de flujo (65 ml/min.) a 40°C.



25

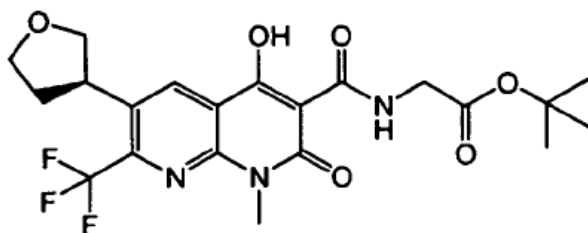


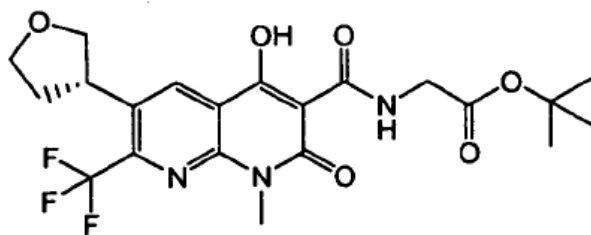
- (b) Ácido (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético o ácido (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético (ejemplo 101). Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo o (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 416 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,39 (t, J= 5,5 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 5,00-5,29 (m, 1 H), 4,10-4,24 (m, 3 H), 3,80-3,97 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 2,34-2,45 (m, 1 H), 1,95-2,09 (m, 2 H), 1,60-1,77 (m, 1 H).



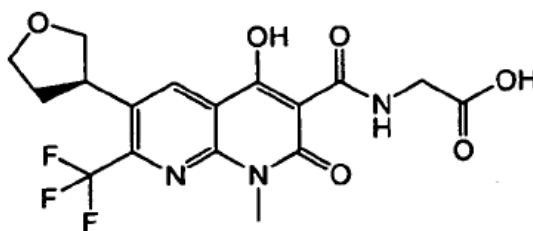
- (c) Ácido (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético o ácido (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético (ejemplo 102). Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento del otro enantiómero de (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo o (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-2-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 416 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,38 (t, J= 5,5 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 5,11-5,23 (m, 1 H), 4,11-4,23 (m, 3 H), 3,83-3,93 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 1,95-2,06 (m, 3 H), 1,63-1,77 (m, 1 H).

Ejemplos 103 y 104

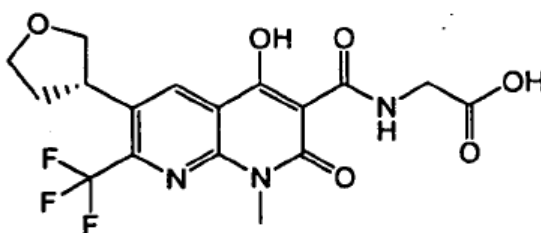




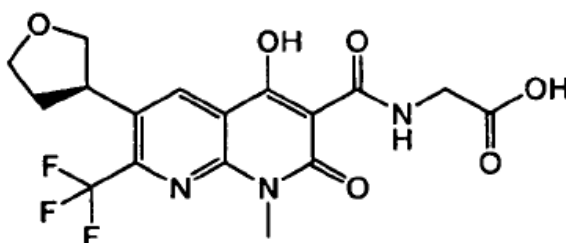
- 5 (a) (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo y (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se aislaron los compuestos del título mediante separación de la mezcla racémica (R,S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 99 (c)) tal como se describe en el ejemplo 101 (a).



o

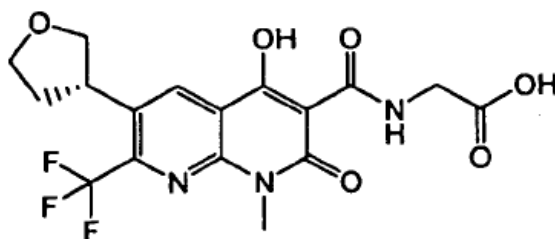


- 10 (b) Ácido (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético o ácido (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético (ejemplo 103). Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de uno de los enantiómeros de (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo o
- 15 (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 416 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,62 (t, J= 5,3 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 4,32 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 4,05-4,26 (m, 2 H), 3,82-4,02 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,38-2,69 (m, 1 H), 1,79-2,17 (m, 1 H).



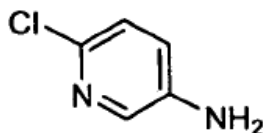
o

20

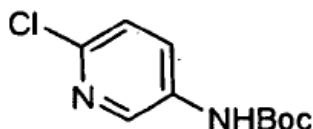


(c) Ácido (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético o ácido (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acético (ejemplo 104). Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento del otro enantiómero de (R)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo o (S)-2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(tetrahidrofuran-3-il)-7-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 416 (M+1). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,62 (t, J= 5,3 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 4,32 (d, J= 5,6 Hz, 2 H), 3,83-4,26 (m, 5 H), 3,81 (s, 3 H), 2,42-2,63 (m, 1 H), 1,92-2,11 (m, 1 H).

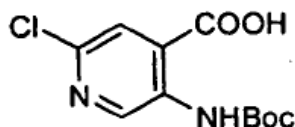
Ejemplo 105



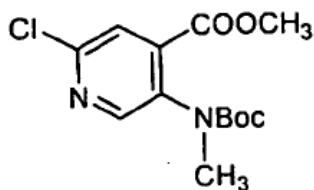
(a) 6-Cloropiridin-3-amina. Se agitó una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (100 g, 0,63 mol) y Ni Raney (60 g) en MeOH (500 ml) bajo una atmósfera de H₂ de 45 psi a temperatura ambiente durante 5 horas. Se filtró la mezcla de reacción, y se evaporó el filtrado a presión reducida proporcionando el compuesto del título en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



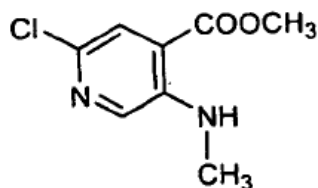
(b) 6-Cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo. A una disolución de la 6-cloropiridin-3-amina en bruto de la etapa anterior en dioxano (800 ml) se le añadió (Boc)₂O a temperatura ambiente, y se calentó la disolución resultante a reflujo durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna dando el compuesto del título.



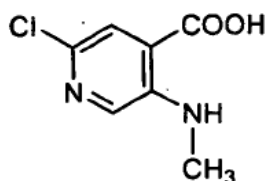
(c) Ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-2-cloroisonicotínico. A una disolución de 6-cloropiridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (10 g, 0,045 mol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (20 ml) en Et₂O seco (200 ml) se le añadió n-BuLi (disolución 2,5 M en hexanos, 84 ml) gota a gota con agitación a -78°C. Tras la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta -15°C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta -78°C y se burbujeó gas CO₂ en la disolución de reacción a -78°C durante 1 hora. Entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se enfrió hasta 0°C y se extinguió con agua. Se ajustó el pH de la fase acuosa a pH=3 con ácido clorhídrico 1 N. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro y se filtraron. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se secó el residuo a vacío dando el compuesto del título.



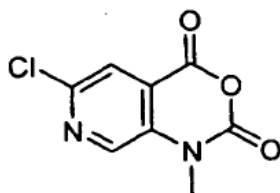
- 5 (d) 5-(terc-Butoxicarbonil)-1-cloroisonicotinato de metilo. A una disolución de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-2-cloroisonicotínico (1 g, 3,7 mmol) en DMF seca (10 ml) se le añadió NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 0,37 g, 9,24 mmol) en pequeñas porciones con agitación y enfriamiento con un baño de hielo. Tras la adición, se trató la mezcla de reacción con MeI (0,524 ml, 9,24 mmol) gota a gota y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró el precipitado y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido.



- 10 (e) 2-Cloro-5-(metilamino)isonicotinato de metilo. A una disolución de 5-(terc-butoxicarbonil)-2-cloroisonicotinato de metilo (0,5 g, 1,7 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió TFA (4,4 ml) con agitación y enfriamiento con un baño de hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua y se ajustó la disolución hasta pH=8 mediante tratamiento con NaHCO₃ saturado. Se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro y se filtraron. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se secó el residuo a vacío dando el compuesto del título.

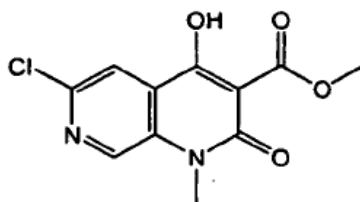


- 15 (f) Ácido 2-cloro-5-(metilamino)isonicotínico. Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-(metilamino)isonicotinato de metilo (10 g, 0,05 mol) y NaOH 2 N (50 ml) en EtOH (50 ml) a 55°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó la mayor parte del EtOH a presión reducida. Se ajustó el pH del residuo acuoso a pH=3 con HCl 1 N, y se filtró el precipitado sólido y se secó a vacío dando el compuesto del título.



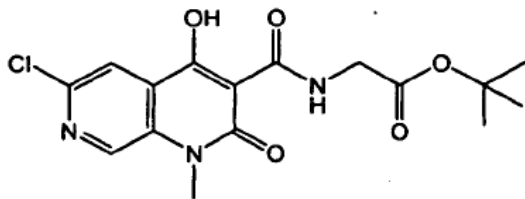
- 20 (g) 6-Cloro-1-metil-1H-pirido[3,4-d][1,3]oxazin-2,4-diona.

Se preparó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 1 (c) a partir de ácido 2-cloro-5-(metilamino)isonicotínico y fosgeno.

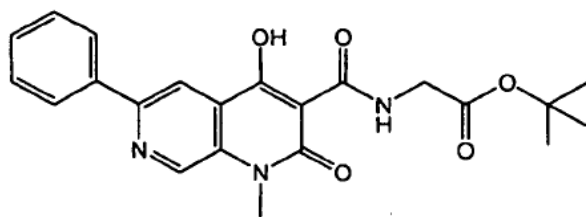


- 25 (h) 6-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de metilo. Se preparó el compuesto del título de manera análoga al ejemplo 1 (e) a partir de 6-cloro-1-metil-1H-pirido[3,4-d][1,3]oxazin-2,4-diona y malonato

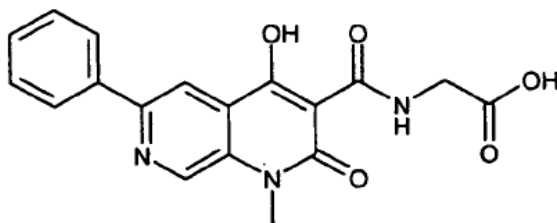
de metilo.



(i) 2-(6-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f) a partir de 6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de metilo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 368 (M+1).



(j) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 12 (a) a partir de 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo y ácido fenilborónico. EM (ESI, ion pos.) m/z: 410 (M+1).



(k) N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-il)carbonil)glicina. Se preparó el compuesto del título como un sólido de color blanquecino, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 354 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,99 (s, 1 H), 10,52-10,56 (m, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,15 (d, J= 7,4 Hz, 2 H), 7,43-7,55 (m, 3 H), 4,17 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H).

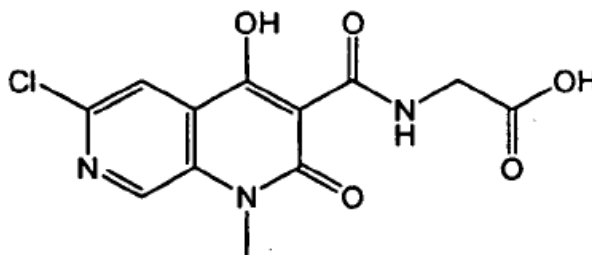
Ejemplos adicionales

Tabla 7. Se prepararon los siguientes ejemplos a partir de 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 105 (i)) y ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos disponibles comercialmente tal como se describe para la preparación del ejemplo 105 (j) y 105 (k).

Ej.	Estructura	Nombre	EM (ESI) m/z	^1H -RMN
106		N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(2-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	368 (M+1)	^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,55 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,47 (d, J= 6,9 Hz, 1 H), 7,30-7,38 (m, 3 H), 4,16 (d, J=5,5 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H)

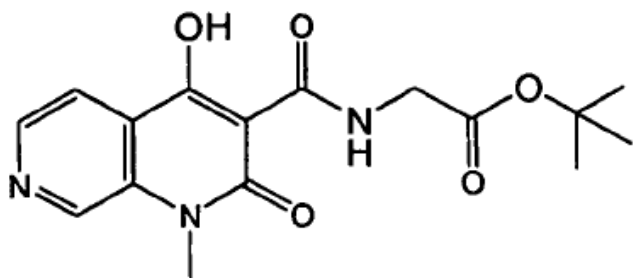
107		N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(3-piridinil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	355 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,52 (s, 1 H), 9,29-9,49 (s, 1 H), 9,14-9,32 (s, 1 H), 8,59-8,83 (m, 1 H), 8,46-8,59 (s, 1 H), 7,58-7,78 (m, 1 H), 4,17 (d, J= 5,5 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H).
108		N-((6-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	396 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,55 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 6,88 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 4,60 (t, J=8,6Hz, 2 H), 4,16 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,74 (s, 3 H), 3,27 (m, 2 H).
109		N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(2-tienil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-il)carbonil)glicina	360 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10,53 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,25-8,36 (s, 1 H), 7,85-7,96 (m, 1 H), 7,58-7,70 (m, 1 H), 7,12-7,25 (m, 1 H), 4,17 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H).
110		Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético.	438 (M+1)	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9,18 (s, 1H), 8,40 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 3 H), 7,50 (s, 3 H), 4,17 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,76 (s, 4H) ,3,38 (s, 3 H).

Ejemplo 111

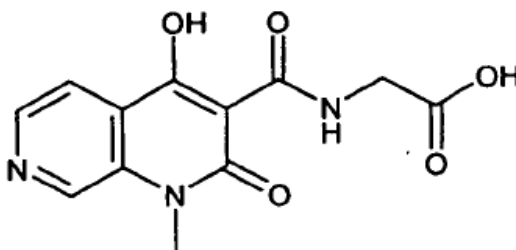


Ácido 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 105 (i)) con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 310 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,46 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 4,15 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H).

Ejemplo 112

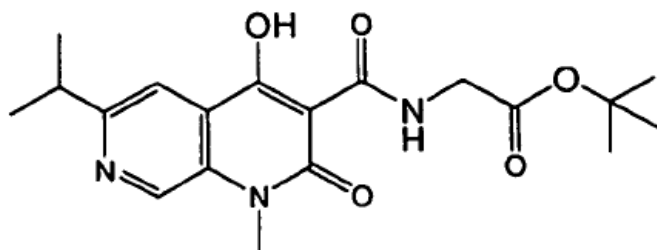


(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. A una mezcla de 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (100 mg, 0,272 mmol, ejemplo 105 (i)) y formiato de amonio (429 mg, 6,8 mmol) en EtOH (2,7 ml) se le añadió Pd/C al 10% (29 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción a 65°C durante 30 minutos y se dejó que alcanzase la temperatura ambiente. Se filtró la mezcla, se lavó la torta de filtración con EtOAc y se evaporó el filtrado combinado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. (gradiente: 0% de MeCN/agua+TFA al 0,1%-90% de MeCN/agua+TFA al 1%) dando el compuesto del título.

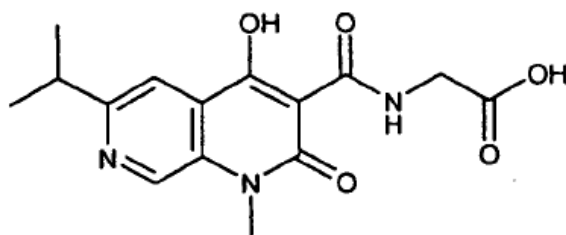


(b) N-((4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-il)carbonil)glicina. Se preparó el compuesto del título como un sólido de color blanco, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 278 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,52 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,15 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H).

Ejemplo 113

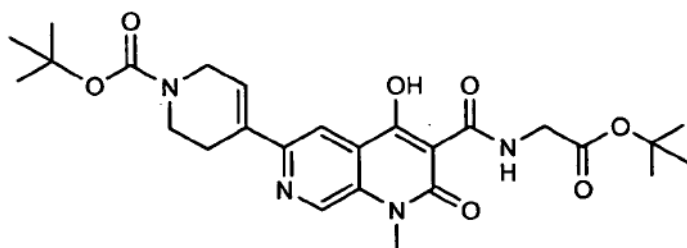


(a) 2-(4-Hidroxi-6-isopropil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se agitó una mezcla de 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (96 mg, 0,261 mmol, ejemplo 105 (i)), Fe(III)(acac)₃ (5 mg, 13 μmol), THF (0,87 ml), tolueno (0,87 ml) y 1-metilpirrolidona (0,174 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (disolución 2 M en THF, 0,522 ml, 1,044 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (75 ml), se lavó con HCl 3 N, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (gradiente: 0% de MeCN/agua+TFA al 0,1%-90% de MeCN/agua+TFA al 1%) dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ion pos.) m/z: 376 (M+1).

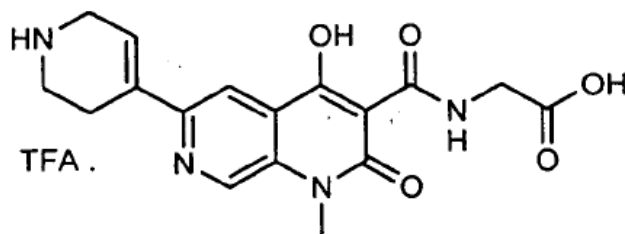


(b) N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(1-metiletil)-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-il)carbonil)glicina. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-6-isopropil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 320 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,55 (t, J= 5,5 Hz, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 4,15 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 1,29 (d, J= 6,9 Hz, 6 H).

Ejemplo 114

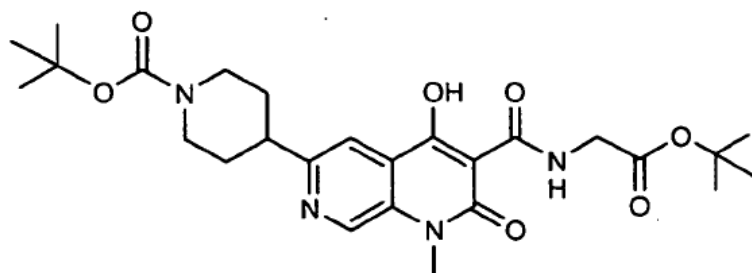


(a) 4-(3-((2-tert-Butoxi-2-oxoetil)carbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 105 (j), mediante tratamiento de 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 105 (i)) con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo.



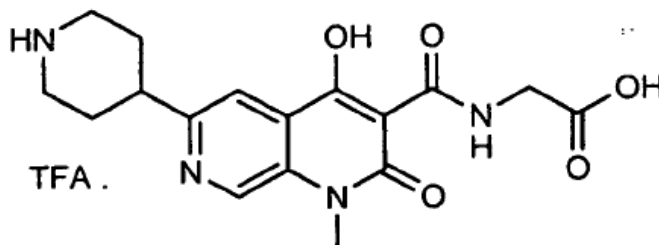
(b) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 4-(3-((2-tert-butoxi-2-oxoetil)carbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 359 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,46-10,59 (m, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,80-8,94 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 6,78-6,87 (m, 1 H), 4,16 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,38 (m, 2 H), 2,83 (m, 2 H).

Ejemplo 115



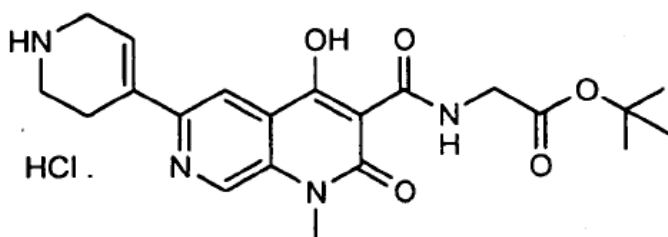
(a) 4-(3-((2-tert-Butoxi-2-oxoetil)carbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo. Se purgó con gas nitrógeno una disolución de 4-(3-((2-tert-butoxi-2-

oxoetil)carbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 0,6 mmol, ejemplo 114 (a)) en una mezcla 9:1 de MeOH/DCM (20 ml) y se añadió Pd/C al 10% (0,1 g). Entonces se agitó la mezcla en un agitador Parr bajo atmósfera de hidrógeno de 50 psi durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción del catalizador a través de un lecho de Celite®, y se lavó la torta de filtración con MeOH. Se evaporó el filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: 5-10% de NH₃ 1 M en MeOH/DCM proporcionando el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI, ion pos.) m/z: 517 [M+1].

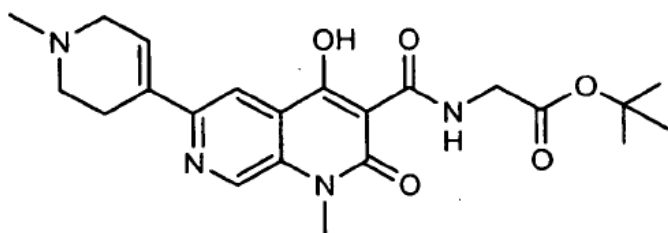


(b) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(piperidin-4-il)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 4-(3-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)carbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 361 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,44-10,68 (m, 1 H), 8,88-9,19 (s, 1 H), 7,61-7,92 (s, 1 H), 4,12-4,16 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,01-3,19 (m, 4 H), 1,96-2,06 (m, 4 H).

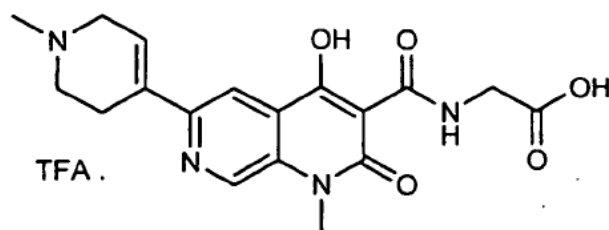
Ejemplo 116



(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo, sal de ácido clorhídrico. Se trató una disolución de 4-(3-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)carbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-6-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,0 mmol, ejemplo 114 (a)) en DCM (2 ml) con HCl 4 M en dioxano (2 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, y se diluyó con Et₂O (10 ml). Se filtró el precipitado, se lavó con Et₂O (10 ml) y se secó a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 415 (M+1).

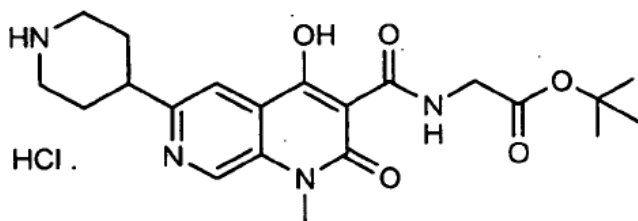


(b) 2-(4-Hidroxi-1-metil-6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. A una disolución de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo, sal de ácido clorhídrico (0,14 g, 0,31 mmol) en cloroformo (5 ml) se le añadió formaldehído (al 37% en peso en agua, 0,5 ml, 6,2 mmol), cianoborohidruro de sodio (0,081 g, 1,6 mmol) y MeOH (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. EM (ESI, ion pos.) m/z: 429 [M+1].

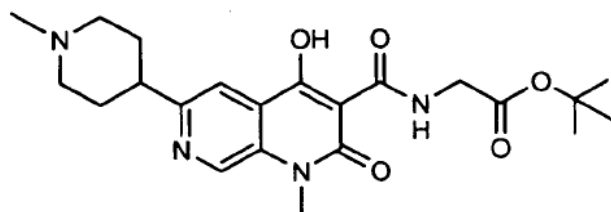


(c) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 373 [M+1]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,35-10,66 (m, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 6,59-6,97 (m, 1 H), 4,10-4,20 (m, 2 H), 3,90-3,99 (m, 2 H), 3,73 (s, 3H), 3,46 (m, 2 H), 2,92-2,80 (m, 5 H).

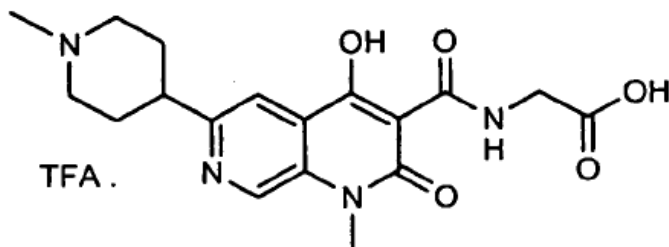
Ejemplo 117



(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(piperidin-4-il)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo, sal de ácido clorhídrico. Se preparó el compuesto del título mediante tratamiento de 4-(3-((2-terc-butoxi-2-oxoetil)carbamoil)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-6-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 115 (a)) con HCl 4 M en dioxano en las condiciones del ejemplo 116 (a). EM (ESI, ion pos.) m/z: 517 [M+1].

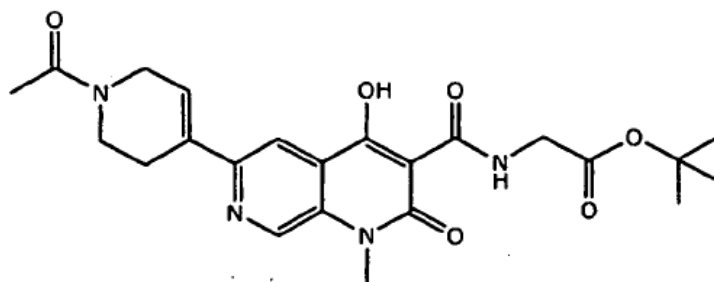


(b) 2-(4-Hidroxi-1-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(piperidin-4-il)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo, sal de ácido clorhídrico con formaldehído en las condiciones del ejemplo 116 (b). EM (ESI, ion pos.) m/z: 431 [M+1].

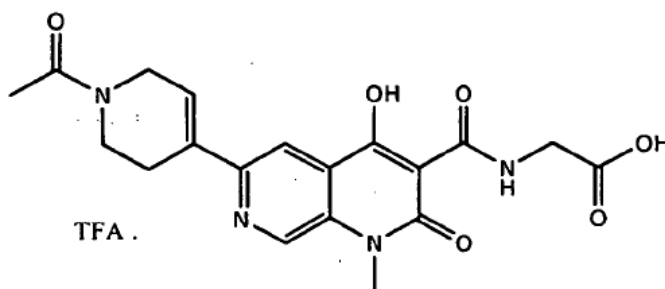


(c) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-6-(1-metilpiperidin-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 375 [M+1]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,53 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 4,15 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,54-3,67 (m, 2 H), 3,04-3,15 (m, 2 H), 2,84 (s, 3 H), 2,63-2,78 (m, 1 H), 1,86-2,23 (m, 3 H).

Ejemplo 118

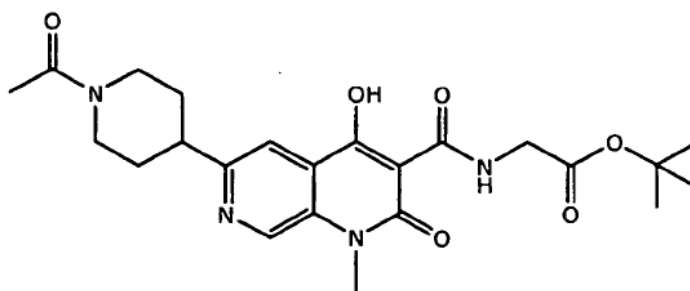


(a) 2-(6-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. A una disolución de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo, sal de ácido clorhídrico (100 mg, 222 μ mol, ejemplo 116 (a)) en EtOH (4 ml) se le añadió trietilamina (62 μ l, 444 μ mol) y 2-trifluorometil-N,N-diacetilaniлина (218 mg, 887 μ mol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, se diluyó la mezcla con DCM (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: 2-5% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM) proporcionando el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. EM (ESI, ion pos.) m/z: 457 [M+1].

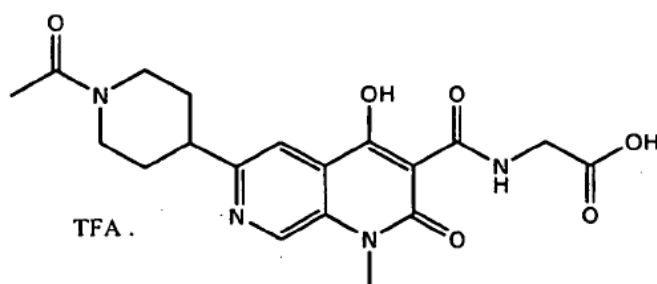


(b) Ácido 2-(6-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(6-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 401 [M+1]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,46-10,62 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 6,77-6,89 (m, 1 H), 4,20-4,26 (m, 1 H), 4,10-4,20 (m, 4 H), 3,62-3,76 (m, 5 H), 2,55-2,76 (m, 2 H), 2,01-2,14 (s, 3 H).

Ejemplo 119

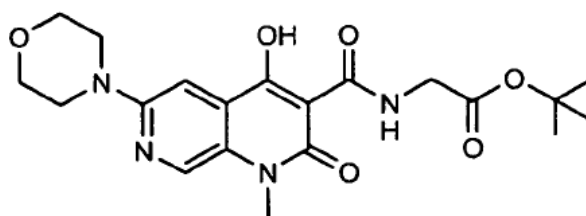


(a) 2-(6-(1-Acetilpiperidin-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. A una mezcla de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(piperidin-4-il)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo, sal de ácido clorhídrico (0,16 g, 0,35 mmol, ejemplo 117 (a)) y anhídrido acético (3,3 ml, 35 mmol) se le añadió 4-dimetilaminopiridina (0,043 g, 0,35 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se evaporó la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: 1-5% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 459 [M+1].

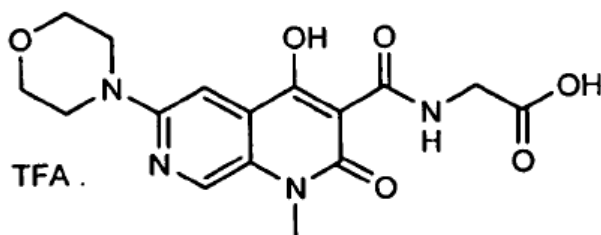


(b) Ácido 2-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(6-(1-acetilpiperidin-4-il)-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 403 [M+1]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,56-10,62 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 4,45-4,63 (m, 1 H), 4,08-4,18 (m, 2 H), 3,84-4,00 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,01-3,21 (m, 1 H), 2,57-2,75 (m, 1 H), 2,04 (s, 3 H), 1,47-1,98 (m, 4 H).

Ejemplo 120

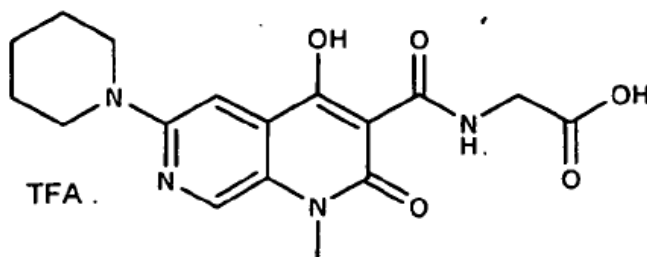


(a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se trató una mezcla de 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,1 g, 272 μmol, ejemplo 105 (i)), Pd(OAc)₂ (6 mg, 27 μmol) y BINAP (17 mg, 27 μmol) en dioxano (2 ml) con morfolina (71 mg, 816 μmol) y butil-litio (disolución 2,5 M en hexanos, 326 μl, 816 μmol) con agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 80°C durante 3 horas, se dejó que alcanzase la temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón de Celite®. Se lavó la torta de filtración con MeOH al 10%/DCM. Se evaporó el filtrado combinado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: 2-5% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM) dando el compuesto del título.



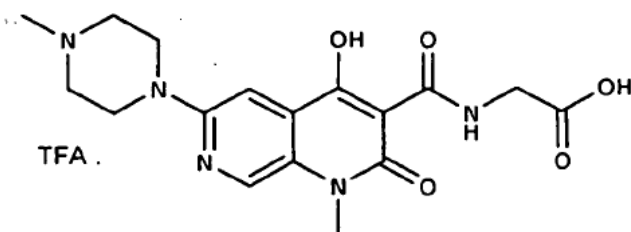
(b) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 363 [M+1]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,57-10,78 (m, 1 H), 8,63-8,74 (s, 1 H), 7,12-7,32 (s, 1 H), 4,06-4,27 (m, 1 H), 3,70-3,79 (m, 4 H), 3,65 (s, 3 H), 3,45 (m, 4 H).

Ejemplo 121



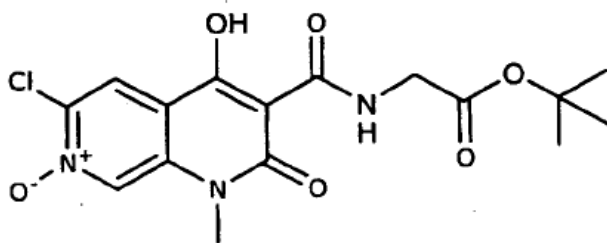
Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-(piperidin-1-il)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 105 (i)) y piperidina de manera análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 120. EM (ESI, ion pos.) m/z: 360 [M+1]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,67 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,14 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,53 (s, 3 H), 1,60 (m, 10 H).

Ejemplo 122

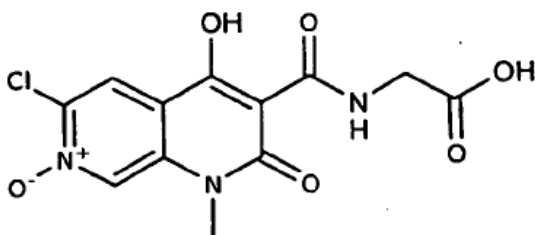


Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título a partir de 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 105 (i)) y 1-metilpiperazina de manera análoga a los procedimientos descritos para la preparación del ejemplo 120. EM (ESI, ion pos.) m/z: 376 [M+1]. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,52 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 4,20-4,23 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,38-3,41 (m, 8 H), 2,89 (s, 3 H).

Ejemplo 123

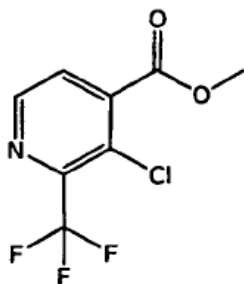


(a) 2-(6-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo, N-óxido. Se sometió a reflujo una mezcla de 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (0,68 g, 1,8 mmol, ejemplo 105 (i)) y ácido m-cloroperoxibenzoico (0,64 g, 3,7 mmol) en dicloroetano (80 ml) durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: 2-5% de NH₃ 2 M en MeOH/DCM dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 384 [M+1].

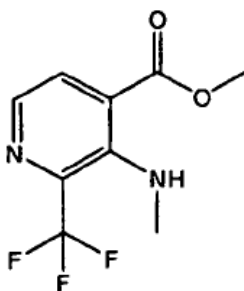


(b) Ácido 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético, N-óxido. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(6-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo, N-óxido con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 363 [M+1]. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,30 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 4,14 (d, J= 5,5 Hz, 2 H), 3,55 (s, 3H).

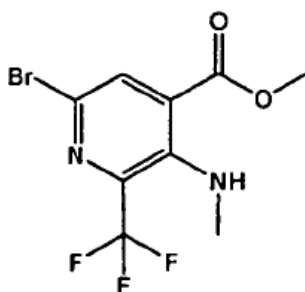
Ejemplo 124



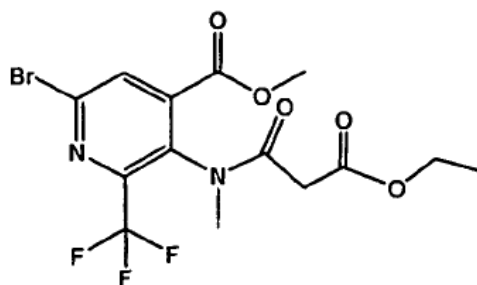
(a) 3-Cloro-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo. A una disolución de ácido 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotínico (53,5 g, 238 mmol, preparado tal como se describe en Cottet, F.; Marull, M.; Mongin, F.; Espinosa, D.; Schlosser, M. Synthesis, 2004, 10, 1619-1624) en tolueno (600 ml) y MeOH (400 ml) se le añadió (trimetilsilil)diazometano (disolución 2 M en hexanos, 178 ml, 357 mmol) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. Se purificó el residuo aceitoso mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos) proporcionando el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. EM (ESI, ion pos.) m/z: 240 (M+1).



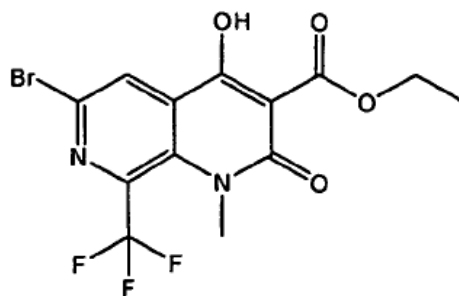
(b) 3-(Metilamino)-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo. A una disolución de 3-cloro-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo (20 g, 83,7 mmol) en THF (116 ml) se le añadió K_2CO_3 (34,7 g, 251 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y se trató con disolución 2 M de metilamina en THF (83,7 ml, 167 mmol). Se cerró herméticamente el recipiente y se calentó a 60°C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se suspendió el residuo en DCM (50 ml). Se filtró la suspensión y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM) dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 235 (M+1).



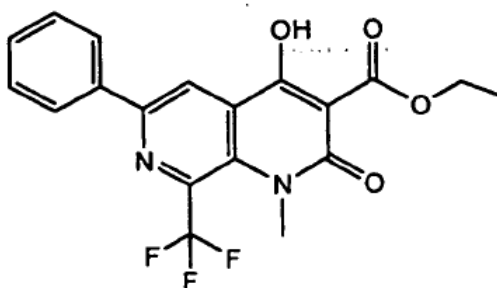
(c) 6-Bromo-3-(metilamino)-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo. A una disolución de 3-(metilamino)-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo (3,48 g, 14,9 mmol) en MeCN (20 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (3,97 g, 22,3 mmol) y ácido acético glacial (0,08 ml, 1,5 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 24 horas, se dejó que alcanzase la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). Se extrajo la fase acuosa combinada con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO_4 y se filtraron. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se secó el residuo a vacío dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo/naranja. EM (ESI, ion pos.) m/z: 313 (M+1).



(d) 6-Bromo-3-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo. A una mezcla de 6-bromo-3-(metilamino)-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo (4,52 g, 14,4 mmol) y K_2CO_3 (6,0 g, 43,2 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió cloruro de etil-malonoílo (5,6 ml, 43,2 mmol) gota a gota con agitación a 80°C. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 4 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió cloruro de etil-malonoílo adicional (5,6 ml, 43,2 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 20 minutos. Se lavó la mezcla de reacción con agua (2 x 200 ml) y se extrajo la fase acuosa combinada con dicloroetano (2 x 100 ml). Se secó el extracto en dicloroetano combinado sobre $MgSO_4$ y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida dando el compuesto del título bruto como un aceite de color naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI, ion pos.) m/z: 427 (M+1).

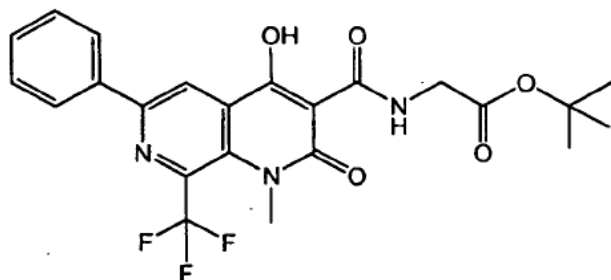


(e) 6-Bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Se preparó una disolución 1 M de NaOEt añadiendo metal de sodio (667 mg, 29 mmol) a EtOH (29,0 ml). Se añadió lentamente una disolución del 6-bromo-3-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)-2-(trifluorometil)isonicotinato de metilo bruto (que se supone 14,4 mmol) en EtOH (10,0 ml) a la disolución de etóxido de sodio 1 M con agitación a temperatura ambiente. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora, se neutralizó a pH = 7 con HCl 4 M en dioxano y se concentró hasta dar una goma de color naranja. Se disolvió la goma en carbonato de sodio acuoso con calentamiento y se acidificó la disolución hasta pH = 5 con HCl 2 M. Se agitó la disolución hasta que aparecieron cristales de color blanco, y se acidificó hasta pH = 3 con HCl 2 M. Se filtró la mezcla de reacción y se secó la torta de filtración a vacío durante 72 horas dando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. EM (ESI, ion pos.) m/z: 395 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,27 (s, 1 H); 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2 H); 3,45 (d, J = 2,2 Hz, 3 H); 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

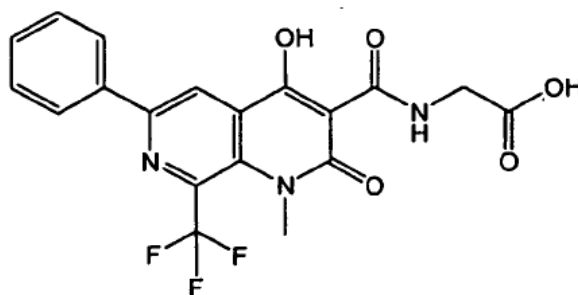


(f) 4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Se trató una suspensión de 6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (230 mg, 582 μ mol), ácido fenilborónico (106 mg, 873 μ mol) y carbonato de potasio (241 mg, 1746 μ mol) en EtOH (5,8 ml) con $Pd_2(dba)_3$ (53 mg, 58 μ mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (55 mg, 116 μ mol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 3 horas, se dejó que alcanzase la temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se lavó la mezcla con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-30%/hexanos).

dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 393 (M+1).

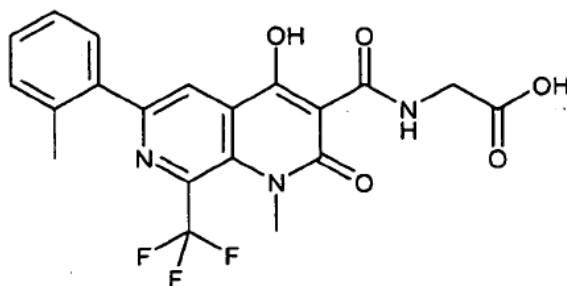


- 5 (g) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f) a partir de 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 478 (M+1).



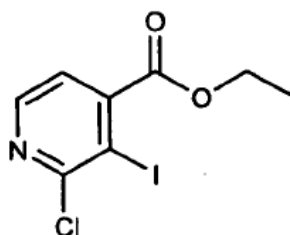
- 10 (h) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título como un sólido de color blanquecino, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-6-fenil-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 422 (M+1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,57-8,69 (s, 1 H), 8,09-8,25 (m, 2 H), 7,43-7,64 (m, 3 H), 4,10-4,28 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H).

Ejemplo 125

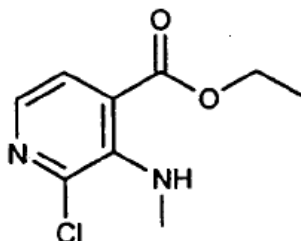


- 15 N-((4-Hidroxi-1-metil-6-(2-metilfenil)-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-il)carbonil)glicina. Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos para el ejemplo 124 (f-h) a partir de 6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (ejemplo 124 (e)). EM (ESI, ion pos.) m/z: 436 (M+1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,28 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,38 (s, 3 H), 4,17 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H) 3,61 (s, 3 H).

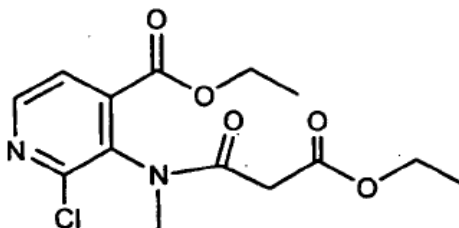
- 20 Ejemplo 126



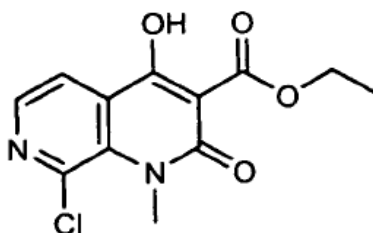
(a) 2-Cloro-3-yodoisonicotinato de etilo. A una disolución de diisopropilamina (3 g, 28 mmol) en THF (50 ml) se le añadió butil-litio (disolución 2,5 M en hexanos, 11,2 ml, 28 mmol) gota a gota con agitación a 0°C. Tras la adición, se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0°C y se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota una disolución de 2-cloroisonicotinato de etilo (5,2 g, 28 mmol) en THF (20 ml), y se agitó la mezcla a -78°C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una disolución de yodo (7 g, 28 mmol) en THF (20 ml) en 10 minutos y se continuó la agitación durante 1 hora a -78°C. Se extinguió la mezcla de reacción con Na₂S₂O₃ saturado (20 ml), se dejó que alcanzase la temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Se lavó el extracto combinado con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 10-20%/hexanos) dando el compuesto del título como un aceite de color amarillo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 312 (M+1).



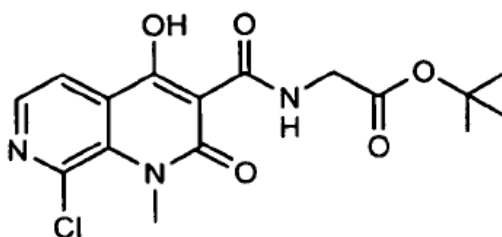
(b) 2-Cloro-3-(metilamino)isonicotinato de etilo. Se calentó una mezcla de 2-cloro-3-yodoisonicotinato de etilo (0,3 g, 1,0 mmol), K₂CO₃ (0,1 g, 1,0 mmol) y metilamina (disolución 2 M en THF, 1,5 ml, 3 mmol) en MeCN (5 ml) a 100°C en un sintetizador de microondas durante 20 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 10-20%/hexanos) dando el compuesto del título como un aceite de color amarillo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 215 (M+1).



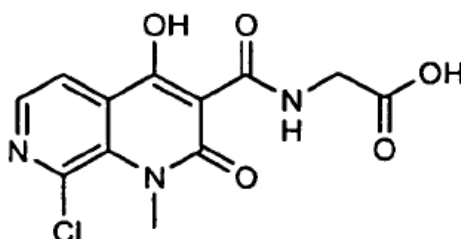
(c) 2-Cloro-3-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)isonicotinato de etilo. A una mezcla de 2-cloro-3-(metilamino)isonicotinato (0,1 g, 466 µmol) y K₂CO₃ (129 mg, 932 µmol) en THF (10 ml) se le añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (140 mg, 932 µmol) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtración con DCM (20 ml) y se evaporó el filtrado combinado a presión reducida y se secó a vacío dando el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



(d) 8-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Se trató el producto bruto de la etapa (c) anterior con NaOEt (preparado disolviendo 0,1 g de Na en EtOH (5 ml)) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O (10 ml), se neutralizó a pH = 7 con HCl 1 N y se extrajo con DCM (3x30 ml). Se lavó el extracto combinado con NH₄Cl saturado (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 10-50%/hexanos) dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. EM (ESI, ion pos.) m/z: 283 (M+1).

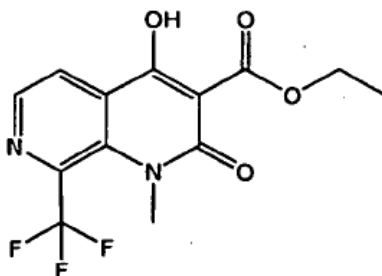


(e) 2-(8-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f), mediante tratamiento de 8-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo con clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 368 (M+1).

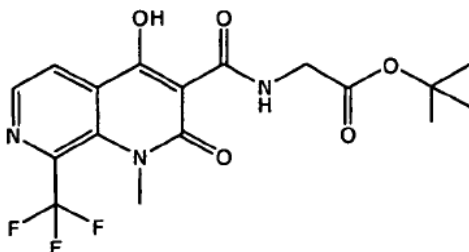


(f) Ácido 2-(8-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título como un sólido de color blanquecino, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g), mediante tratamiento de 2-(8-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 312 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,35 (d, J= 5,1 Hz, 1 H), 7,97 (d, J= 4,9 Hz, 1 H), 4,12-4,18 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H).

Ejemplo 127

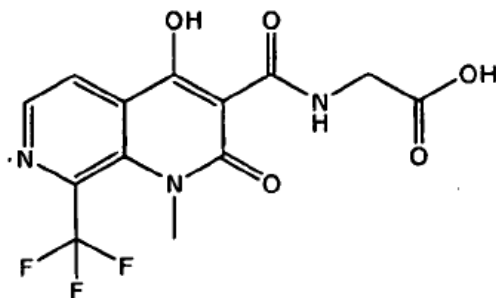


(a) 4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Se trató una mezcla de 6-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxilato de etilo (0,30 g, 0,76 mmol, ejemplo 124 (e)) y NaOAc (0,093 g, 1,1 mmol) en MeOH (20 ml) con Pd/C al 10% (0,24 g) bajo atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó el recipiente de reacción y se rellenó con hidrógeno (3x) y se agitó la mezcla a 23°C durante 2 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción del catalizador a través de un lecho de Celite® y se lavó la torta de filtración con MeOH (20 ml). Se evaporó el filtrado combinado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: 10-30% de NH_3 2 M en MeOH/DCM) dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 317 [M+1].



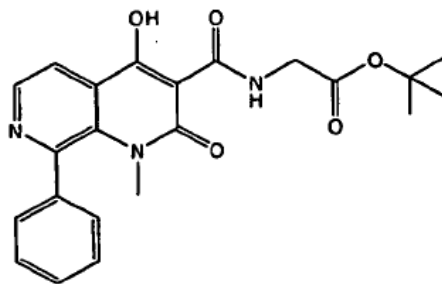
(b) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido, de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f), mediante tratamiento de 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-

carboxilato de etilo con clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo.

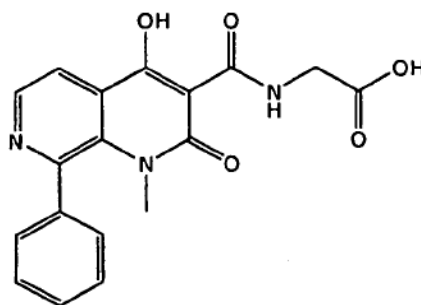


- 5 (c) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-8-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 346 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,29 (s, 1 H), 8,67 (d, J= 4,9 Hz, 1 H), 8,24 (d, J= 4,7 Hz, 1 H), 4,16 (d, J= 5,7 Hz, 2 H), 3,57 (s, 3 H).

Ejemplo 128

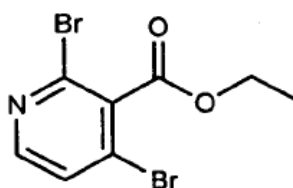


- 10 (a) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-8-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 12 (a) a partir de 2-(8-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo (ejemplo 126 (e)) y ácido fenilborónico.

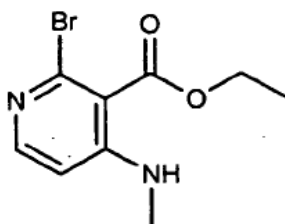


- 15 (b) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-8-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-8-fenil-1,2-dihidro-1,7-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 354 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,37-10,54 (m, 1 H), 8,51-8,69 (m, 1 H), 7,82-8,02 (m, 1 H), 7,40-7,64 (m, 5 H), 4,09-4,23 (m, 1 H), 2,96 (s, 3 H).

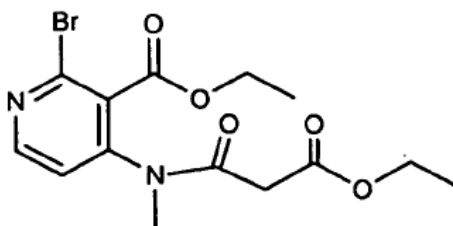
20 Ejemplo 129



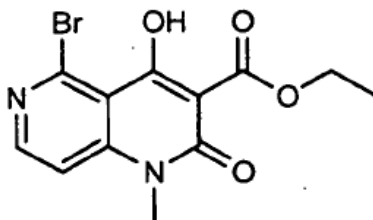
(a) 2,4-Dibromonicotinato de etilo. La regioselectividad de esta transformación es similar a las reacciones de orto-litiación conocidas de 2-halo-3-bromopiridinas con BuLi o LDA, con la posterior migración del halógeno a la posición 4 (véase Rocca, C, *et al.* J. Org. Chem. 1993, 58, 7832-7838, y las referencias mencionadas en el mismo). A una disolución de diisopropilamina (2 g, 22 mmol) en THF (50 ml) se le añadió butil-litio (disolución 2,5 M en hexanos, 9 ml, 22 mmol) gota a gota con agitación a 0°C. Tras la adición, se agitó la mezcla durante 30 minutos a 0°C, luego se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota una disolución de 2,3-dibromopiridina (5 g, 21 mmol) en THF (20 ml) a lo largo de 20 minutos y se agitó la mezcla a -78°C durante otros 20 minutos. Entonces se trató la mezcla de reacción con cianoformiato de etilo (3 g, 25 mmol), se agitó a -78°C durante 2 horas y se dejó calentar hasta 0 °C. Se extinguió la mezcla con NH₄Cl saturado (20 ml), se agitó durante 10 minutos y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Se lavó el extracto combinado con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20%/hexanos) dando el compuesto del título como un aceite incoloro. (ESI, ion pos.) m/z: 309 (M+1). Se confirmó la estructura del compuesto del título mediante análisis de ¹H-RMN 2D-NOESY del derivado de aminometilo descrito en la etapa (b).



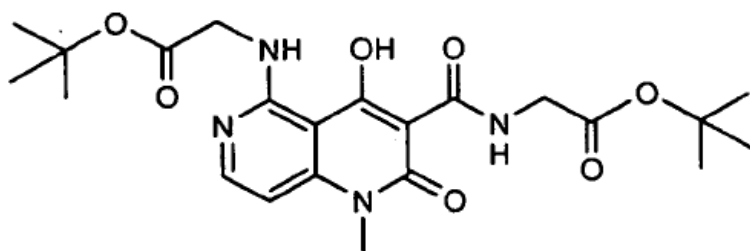
(b) 2-Bromo-4-(metilamino)nicotinato de etilo. Se trató una disolución de 2,4-dibromonicotinato de etilo (0,25 g, 809 μmol) en THF (5 ml) con metilamina (disolución 2 M en THF, 607 μl, 1214 μmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (100 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 10-20%/hexanos) dando el compuesto del título. EM (ESI, ion pos.) m/z: 259; 261 (M+1).



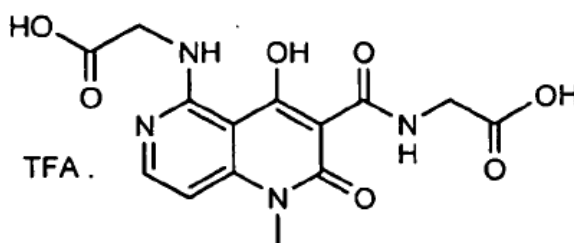
(c) 2-Bromo-4-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)nicotinato de etilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar a los procedimientos descritos para el ejemplo 126 (c) a partir de 2-bromo-4-(metilamino)nicotinato de etilo (100 mg, 386 μmol) y cloruro de eti-malonoilo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 373; 375 (M+1).



(d) 5-Bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 126 (d) mediante tratamiento de 2-bromo-4-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)nicotinato de etilo con NaOEt y se aisló como un sólido de color blanco. EM (ESI, ion pos.) m/z: 327; 329 (M+1).

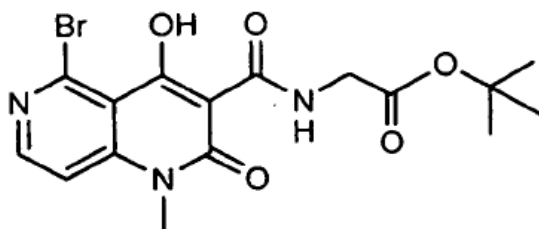


(e) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-3-((terc-butiloxicarbonilmetil)carbamoi)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilamino)acetato de terc-butilo. Se trató una mezcla de 5-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (45 mg, 138 μmol) y clorhidrato de éster terc-butílico de glicina (70 mg, 412 μmol) en dioxano (5 ml) con N,N'-diisopropiletilamina (99 μl , 550 μmol) y se calentó a 80°C con agitación durante 15 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (100 ml), se neutralizó con HCl al 10% a pH = 7 y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Se lavó el extracto combinado con H₂O (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se evaporó el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 10-15%/hexanos) dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. EM (ESI, ion pos.) m/z: 463 (M+1).

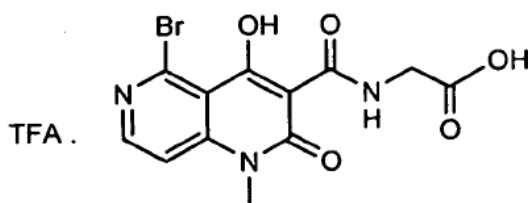


(f) Ácido 2-{4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-[(carboximetil)carbamoi]-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilamino}acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-3-((terc-butiloxicarbonilmetil)carbamoi)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-5-ilamino)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 351 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,49-10,62 (m, 1 H), 8,44-8,59 (m, 1 H), 8,15 (d, J= 6,1 Hz, 1 H), 6,68 (d, J= 5,9 Hz, 1 H), 4,16 (d, J= 11,0 Hz, 4 H), 3,51 (s, 3 H).

Ejemplo 130



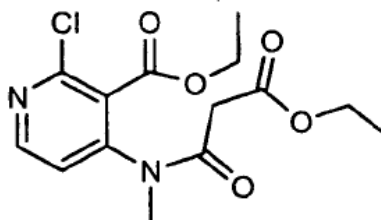
(a) 2-(5-Bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f), mediante tratamiento de 5-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (ejemplo 129 (d)) con 2-aminoacetato de terc-butilo, clorhidrato.



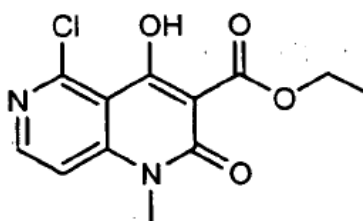
(b) Ácido 2-(5-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(5-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 356, 358 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,59 (m, 1 H), 8,41

(d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,27 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 4,25 (m, 2 H), 3,7 (s, 3 H).

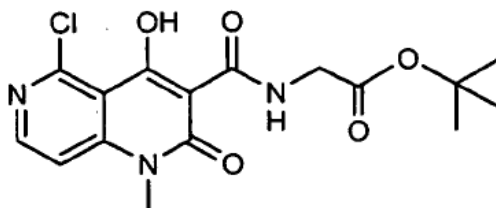
Ejemplo 131



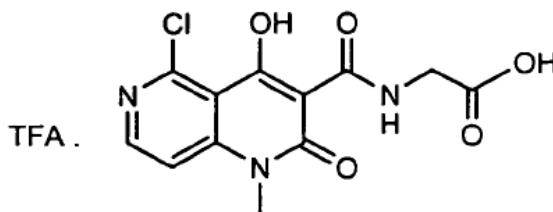
- 5 (a) 2-Cloro-4-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)nicotinato de etilo. Se obtuvo el compuesto del título como un subproducto en la reacción descrita en el ejemplo 128 (c). EM (ESI, ion pos.) m/z: 329 (M+1).



- (b) 5-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 126 (d) mediante tratamiento de 2-cloro-4-(3-etoxi-N-metil-3-oxopropanamido)nicotinato de etilo con NaOEt. EM (ESI, ion pos.) m/z: 283 (M+1).

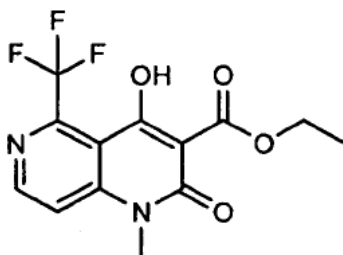


- 10 (c) 2-(5-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f), mediante tratamiento de 5-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo con 2-aminoacetato de terc-butilo, clorhidrato. EM (ESI, ion pos.) m/z: 368 (M+1).

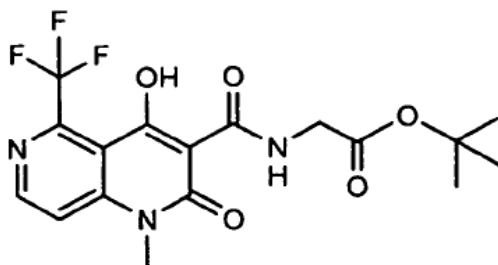


- 15 (d) Ácido 2-(5-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamido)acético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(5-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 312 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,59 (m, 1 H), 8,46 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,25 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H).
- 20

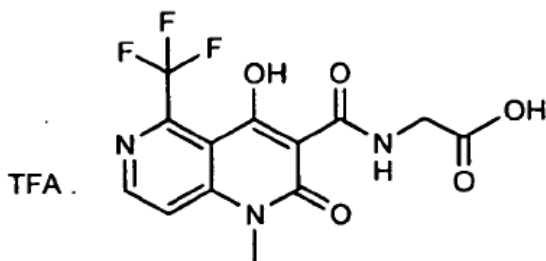
Ejemplo 132



(a) 4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo. Se calentó una mezcla de KF (57 mg, 978 μ mol) y yoduro de cobre (I) (186 mg, 978 μ mol) mediante llama abierta a vacío hasta que se obtuvo un líquido homogéneo de color verdoso. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se trató con 5-bromo-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo (80 mg, 245 μ mol, ejemplo 129 (d)) y (trifluorometil)trimetilsilano (139 μ l, 978 μ mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró la mezcla a través de un tapón de Celite® y se lavó la torta de filtración con MeOH al 10%/DCM (50 ml). Se evaporó el filtrado combinado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos) dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 317 (M+1).

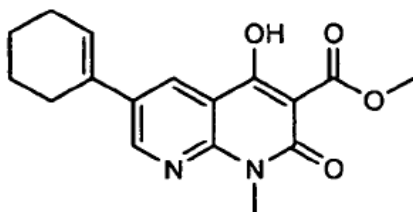


(b) 2-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (f), mediante tratamiento de 4-hidroxi-1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de etilo con clorhidrato de 2-aminoacetato de terc-butilo. EM (ESI, ion pos.) m/z: 346 (M+1).



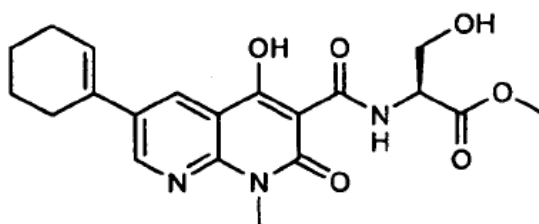
(c) Ácido 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamido)acético, sal de ácido trifluoroacético. Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento descrito para el ejemplo 1 (g) mediante tratamiento de 2-(4-hidroxi-1-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidro-1,6-naftiridin-3-carboxamido)acetato de terc-butilo con TFA. EM (ESI, ion pos.) m/z: 402 (M+1). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,59 (m, 1 H), 8,81 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J= 8,0 Hz, 1 H), 4,16 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H).

Ejemplo 133

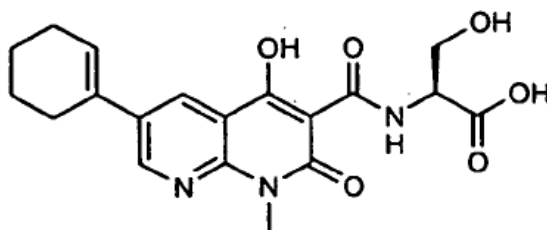


(a) 6-Ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo. Se combinaron 4-hidroxi-

6-yodo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo (0,200 g, 0,555 mmol, ejemplo 26 (f)), 2-ciclohexenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,231 g, 1,11 mmol), carbonato de sodio (0,833 ml, 1,67 mmol) y Pd(0)(PPh₃)₄ (0,128 g, 0,111 mmol) en DMF (15 ml) y agua (2 ml). Se purgó el tubo con argón y se cerró herméticamente. Se calentó la mezcla de reacción a 140°C durante 15 minutos en un microondas (Personal Chemistry 300W). Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2x50 ml). Se acidificó la fase acuosa hasta pH 3 con HCl concentrado y se extrajo con DCM (2x50 ml). Se lavó la disolución en DCM con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se secó a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice (0-100% de DCM en hexano), se concentró y se secó a vacío dando 6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo (0,103 g, rendimiento del 59,0%). CL/EM: M+H = 315,2. C₁₇H₁₈N₂O₄. PM = 314,34. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (1 H, d, J=2,3 Hz), 8,30 (1 H, d, J=2,3 Hz), 7,53-7,70 (1 H, m), 6,35 (1 H, t, J=3,4 Hz), 3,83 (3 H, s), 3,60 (3 H, s), 2,39-2,46 (2 H, m), 2,16-2,26 (2 H, m), 1,71-1,81 (2 H, m), 1,64 (2 H, d, J=3,7 Hz).



(b) (S)-2-(6-Ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-3-hidroxiopropanoato de metilo. Se calentó una mezcla de clorhidrato de éster metílico de 1-serina (0,619 g, 3,98 mmol), 6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxilato de metilo (0,250 g, 0,795 mmol) y trietilamina (g, mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) a 120°C durante 14 horas. Se concentró la mezcla a vacío, se trató con DCM (50 ml) y se filtró. Se lavó el residuo con MeOH (2x25 ml) y se concentró el filtrado combinado a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice (EtOAc al 0-100% en hexano), se concentró y se secó a vacío dando (S)-2-(6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-3-hidroxiopropanoato de metilo (0,0995 g, rendimiento del 31,2%). CL/EM: M+H = 402,2. C₂₀H₂₃N₃O₆. PM = 401,41. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,80 (1 H, d, J=7,4 Hz), 8,94 (1 H, d, J=2,3 Hz), 8,29 (1 H, d, J=2,3 Hz), 6,40 (1 H, s. a.), 5,40 (1 H, t, J=5,1 Hz), 4,64-4,71 (1 H, m), 3,88-3,96 (1 H, m), 3,73-3,80 (1 H, m), 3,71 (3 H, s), 3,70 (3 H, s), 2,41-2,48 (2 H, m), 2,19-2,27 (2 H, m), 1,72-1,82 (2 H, m), 1,59-1,68 (2 H, m).



(c) Ácido (S)-2-(6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-3-hidroxiopropanoico. Se disolvió (S)-2-(6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-3-hidroxiopropanoato de metilo (0,0995 g, 0,248 mmol) en THF (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (2,50 ml, 2,50 mmol) y se agitó la mezcla a 25°C durante 14 horas. Se diluyó entonces la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml). Se acidificó la disolución acuosa con HCl 5 N (ac.) y se formó un precipitado. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con Et₂O. Se disolvió el producto recogido en MeOH, se concentró y se secó a vacío dando ácido (S)-2-(6-ciclohexenil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxamido)-3-hidroxiopropanoico (0,065 g, rendimiento del 67,7%). CL/EM: M+H = 388,1. C₁₉H₂₁N₃O₆. PM = 387,39. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,07 (1 H, s), 10,75 (1 H, d, J=7,7 Hz), 8,94 (1 H, d, J=2,3 Hz), 8,29 (1 H, d, J=2,3 Hz), 6,40 (1 H, t, J=3,7 Hz), 5,33 (1 H, s), 4,52-4,61 (1 H, m), 3,87-3,97 (1 H, m), 3,73-3,84 (1 H, m), 3,64-3,73 (3 H, m), 2,39-2,47 (2 H, m), 2,16-2,30 (2 H, m), 1,56-1,84 (4 H, m).

Los siguientes son ejemplos de métodos que pueden usarse para cuantificar la actividad HIF PHD y la inhibición de la actividad HIF PHD mediante compuestos de la presente invención.

Expresión, purificación y marcaje con europio de VCB y diseño de un ensayo de TR-FRET basado en Eu-VCB para la detección de péptidos de hidroxiprolil HIF1α

El complejo VCB se define como el complejo heterotrimérico de proteína Von Hippel-Lindau (pVHL), elongina B y elongina C. VCB se une específicamente a residuos de hidroxiprolina de HIF1α, iniciando la poliubiquitinilación de HIF1α su posterior destrucción proteolítica. En ausencia de actividad prolil hidroxilasa, VCB no se une a HIF1α no modificado. Se expresó el complejo VCB en *E. coli* y se purificó a partir de la fracción soluble. Las secuencias de

aminoácidos de los tres componentes proteicos son las siguientes:

VHL (aminoácidos 54-213)

MHHHHHHEAGRPRPVLRSVNSREPSQVIFCNRSPRVLPVWLNFDGEPQP

YPTLPPGTGRRHSYRGHLWLF RDAGTHDGLLVNQTELFVPSLNV DGQPIF

5 ANITLPVYTLKERCLQVVRSLVKPENYRRLDIVRSLYEDLEDHPNVQKDL ERLTQERIAHQRMGD (SEQ ID NO: 1)

Elongina B

MDVFLMIRRHKTITFDKESSTVFELKRIVEGILKRPPDEQRLYKDDQLL

DDGKTLGECGFTSQ TARPQAPATVGLAFRADDTFEALCIEPFSSPELPDV MKPQDSGSSANEQAVQ* (SEQ ID NO: 2)

10 Elongina C (aminoácidos 17-112)

MYVKLISSDGHEFIVKREHALTSGTIKAMLSGPGQFAENETNEVNFREIPS

HVLSKVCMYFTYKVRYTNSSTEIPEFPIAPEIALELLMAANFLDC (SEQ ID NO: 3)

El extremo N-terminal de VHL contiene una etiqueta de afinidad de seis histidinas para fines de purificación.

15 Un ensayo basado en VCB permite una medición altamente sensible y directa de la formación de producto enzimático (proteína HIF1 α o fragmentos de la misma que contienen un residuo de prolina hidroxilado) y es adecuado para la selección de alto rendimiento.

Para la expresión en *E. coli*, se clonó VHL 54-213 en pAMG21 (promotor Plux) entre el sitio NdeI-XhoI. Inmediatamente en el sentido de 3' de esto está el gen de elongina C clonado en el sitio XhoI hasta SacII. Hay un espaciador de 13 pb entre el codón de terminación de VHL y el codón de iniciación de elongina C. El plásmido de expresión pAMG21 es un plásmido de 6118 pares de bases que se derivó del vector de expresión pCFM1656 (n.º de ATCC 69576), que a su vez puede derivarse del sistema de vector de expresión descrito en la patente estadounidense n.º 4.710.473. Este diseño permite una inducción química en vez de térmica de la expresión de proteínas mediante la sustitución de la región promotora, reemplazando un promotor pl de bacteriófago lambda sintético por un segmento de ADN que contiene el gen LuxR y el promotor LuxPR, y permite la regulación de la expresión mediante la proteína LuxR codificada por el plásmido, permitiendo de ese modo que cualquier cepa de *E. coli* sirva como huésped.

Se clonó la elongina B en pTA2 (vector basado en pACYC184.1) bajo el control de un promotor Lac. Se transformaron células de *E. coli* competentes con el constructo pAMG21-VHL-elongina C. Se hicieron competentes de nuevo estas células de *E. coli* antes de la transformación con el constructo pTA2-elongina B para producir la cepa de *E. coli* final que contenía ambos constructos de plásmido. Se inició la inducción de la expresión de proteína mediante la adición de IPTG y N-(3-oxo-hexanoil)-homoserina-lactona (HSL) a 30°C.

Se lisaron las células bacterianas mediante un microfluidizador en tampón acuoso de pH 8,0 y se separó la fracción soluble mediante centrifugación. Se sometió la fracción soluble de *E. coli* a cromatografía de quelación de níquel-NTA para utilizar la etiqueta de afinidad de seis histidinas ubicada en el constructo pVHL. Se aplicaron las fracciones agrupadas de la columna de níquel a una columna de cromatografía de exclusión molecular (SEC) Superdex 200. La proteína eluyó como un monómero en SEC, lo que indica que los tres componentes proteicos formaban un complejo en disolución. Se agruparon las fracciones de la columna de SEC y se aplicaron a una columna de intercambio aniónico de Q Sepharose para la purificación final. Se visualizó el complejo purificado mediante SDS-PAGE y se confirmaron las identidades de los tres componentes proteicos mediante secuenciación de aminoácidos N-terminales.

Se intercambió VCB purificado en tampón carbonato de sodio 50 mM pH 9,2 y se marcó con un quelato de europio durante la noche. Se usó el quelato de europio LANCE™ (PerkinElmer, Inc; quelato Eu-W 1024 ITC; el número de catálogo es AD00 13) para marcar los residuos de lisina del complejo VCB. El quelato contiene un grupo reactivo con isocianato que marca específicamente proteínas en residuos de lisina (hay quince residuos de lisina en el complejo proteico VCB). Se purificó el VCB europilado resultante mediante columnas de desalación y se cuantificó por medios convencionales. Se determinó que el rendimiento de marcaje era de 6,6 grupos europio por complejo VCB.

Se produjeron dos péptidos por SynPep, Inc.: un péptido modificado con hidroxiprolina y un péptido control no modificado. Se esperaba que VCB se uniese específicamente al péptido modificado con hidroxiprolina (una imitación de la hidroxilación enzimática mediante prolil hidroxilasa). No se esperaba que VCB se uniese al péptido no modificado. Se produjeron ambos péptidos con un grupo biotina en el extremo N-terminal para permitir la unión por el aceptor fluorescente alofocianina marcado con estreptavidina (estreptavidina APC; Prozyme, Inc.).

La secuencia de los péptidos de HIF1 α sintetizados a la medida (aminoácidos 556-575, con residuos de metionina sustituidos por residuos de alanina para prevenir la oxidación) eran las siguientes:

(no modificado) Biotina-DLDLEALAPYIPADDDFQLR-CONH₂ (SEQ ID NO: 4)

(modificado) Biotina-DLDLEALA[hyP]YIPADDDFQLR-CONH₂ (SEQ ID NO: 5)

Se adquirieron los péptidos de SynPep como sólidos liofilizados y se suspendieron en DMSO para uso experimental. Se cuantificaron los péptidos según su absorbancia a 280 nm.

- 5 Se realizaron los experimentos en placas de poliestireno Costar de 96 pocillos. Se suspendieron los péptidos biotinilados y VCB europilado en el siguiente tampón: HEPES 100 mM 7,5, NaCl 0,1 M, BSA al 0,1% y Tween 20 al 0,05%. Se dejó que los reactivos alcanzaran el equilibrio agitando durante 1 hora antes de que se leyera las placas en el instrumento Discovery (Packard). La salida de datos es la razón de señal de emisión a 665 nm y 620 nm que resulta de la excitación a 320 nm.
- 10 Tal como se muestra en la figura 1, la interacción específica de VCB europilado con el péptido de HIF1 α modificado con hidroxiprolina acoplado a estreptavidina APC generaba una señal fluorescente detectable con respecto a la señal de fondo. Estos resultados demuestran una señal de fluorescencia generada por la interacción específica de Eu-VCB con péptido de hyp-HIF1 α . Cada barra representa los datos de un pocillo individual de una placa de ensayo de 96 pocillos. Se calculó la razón de señal con respecto a fondo a partir de los datos de una placa control (péptido no modificado). Se tituló la concentración de Eu-VCB a lo largo de las filas (nM) y se titularon las concentraciones de estreptavidina APC en las columnas. Se fijó la concentración de péptido a 100 nM.
- 15

Detección de hidroxiprolil HIF-1 α convertida enzimáticamente mediante la inhibición por HIF PHD2 de la actividad HIF PHD2

- 20 Se validó la unión del péptido P564-HIF1 α a VCB utilizando la tecnología FRET de resolución temporal (TR-FRET) homogénea. Se sintetizó en el laboratorio un péptido de 17 aminoácidos (17aa) con una molécula de biotina marcada de manera terminal que correspondía a las secuencias de aminoácidos 558 a 574 de la proteína HIF1 α (DLEMLAPYIPMDDDFQL (SEQ ID NO: 6)). Se generó químicamente un segundo péptido de 17aa que contenía una prolina hidroxilada en la posición 564 para imitar la forma de producto convertido por la enzima PHD de la proteína que se reconoce por VCB. Se realizó el ensayo en un volumen final de 100 μ l en tampón que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 8), NaCl 100 mM, FBS inactivado con calor al 0,05%, Tween-20 al 0,05% y NaN₃ al 0,5%. Se determinó la señal óptima con respecto al fondo y el intervalo lineal de detección titulando el péptido hidroxilado o no hidroxilado a concentraciones variadas entre 0 y 1 μ M con una titulación de VCB-Eu a concentraciones variables entre 0 y 50 nM con 50 nM de estreptavidina APC. Se dejó que los reactivos de unión alcanzaran el equilibrio mediante agitación durante 1 hora antes de que se leyera en el instrumento Discovery (Packard). La salida de datos es la razón de
- 25
- 30 señal de emisión a 665 nm y 620 nm que resulta de la excitación a 320 nm.

- Se detectó la actividad HIF PHD2 mediante la unión del péptido P564-HIF1 α y VCB en el formato de TR-FRET. Se sometió a ensayo HIF PHD2 a diversas concentraciones entre 0 y 400 nM con péptido HIF1 α 3 μ M en tampón que contenía Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), NaCl 100 mM, Tween 20 al 0,05%, 2-oxoglutarato 2 mM (2-OG), ácido ascórbico 2 mM y FeCl₂ 100 μ M en un volumen final de 100 μ l. Se determinó el transcurso temporal transfiriendo
- 35 periódicamente 2,5 μ l de la reacción a 250 μ l de 10x tampón TR-FRET que contenía HEPES 500 mM (pH 7,5), NaCl 1 M, BSA al 1% y Tween-20 al 0,5% para terminar la reacción enzimática. Se añadió péptido HIF-1 α 15 nM de la reacción terminada a estreptavidina-APC 35 nM y VCB-Eu 10 nM hasta un volumen final de 100 μ l en 10X tampón TR-FRET. Se colocaron los reactivos de TR-FRET en un agitador durante 1 hora antes de la detección en la plataforma Discovery.

- 40 Tal como se demuestra en las figuras 2A y 2B, hubo un aumento dependiente de la dosis en la señal de TR-FRET que resultaba de la unión del péptido hidroxilado-P564-HIF1 α a VCB-Eu en comparación con la forma no hidroxilada del péptido que da como resultado una razón de señal con respecto a ruido de 14 veces a péptido HIF1 α 125 nM. La unión de VCB al péptido unido a APC permite una transferencia FRET entre el Eu y APC. La señal era lineal hasta péptido 2 nM con VCB 3,125 nM, pero aumenta hasta péptido 62,5 nM con VCB 50 nM dando como resultado un intervalo lineal mayor.
- 45

- La detección por TR-FRET utilizando VCB marcado con Eu es un sistema práctico para determinar la actividad catalítica de HIF PHD2. La hidroxilación por HIF PHD2 del péptido HIF1 α da como resultado el aumento de la afinidad de VCB por el péptido y por tanto un aumento de la señal de FRET. Tal como se muestra en las figuras 3A y 3B, se verificó la actividad con una señal de TR-FRET con respecto al tiempo bastante lineal y creciente. Hubo un
- 50 aumento dependiente de la dosis en las tasas iniciales con la concentración de enzima HIF PHD2 creciente hasta 400 nM. Las tasas iniciales eran lineales hasta enzima 100 nM.

- Se cuantificó la inhibición de la actividad HIF PHD2 utilizando la tecnología TR-FRET. HIF PHD2 cataliza una modificación con hidroxilo en el residuo de prolina del sustrato peptídico P564-HIF1 α (biotina-DLEMLAPYIPMDDDFQL (SEQ ID NO: 7)) dando como resultado el reconocimiento y la unión del complejo
- 55 heterotrimérico de proteína Von Hippel-Lindau (pVHL), elongina B y elongina C europilado (VCB-Eu).

Se ejecutó el ensayo de inhibición de PHD2 mediante la adición de FeCl₂ recién disuelto hasta 178,57 μ M

- (concentración final 100 μ M) en tampón de reacción PHD2 que contenía MES 30 mM, pH 6, NaCl 10 mM, Brij-35 al 0,25%, BSA al 0,01% y DMSO al 1%. Se añadieron 28 μ l de la disolución de hierro y 2 μ l de compuestos inhibidores diluidos en serie en DMSO al 100% (DMSO al 5% final) a placas de microtitulación de 96 pocillos de polipropileno negras. A eso, se añadieron 10 μ l de PHD2 10 nM (2 nM final) a todos los pocillos de la placa excepto los 8 pocillos de la columna 12 (control LO) y se dejó incubar a temperatura ambiente en el agitador durante una hora. La columna 6 era el control HI que contenía enzima PHD2 y vehículo de DMSO al 5%, pero no compuesto inhibidor. Para iniciar la reacción enzimática de PHD2, se añadieron 10 μ l de una disolución que contenía péptido P564-HIF1 α 500 nM (100 nM final), ácido ascórbico 10 mM (2 mM final) y 2-oxoglutarato 1,25 μ M (α -cetoglutarato; 0,25 μ M final) en tampón de reacción de PHD2 a todos los pocillos de la placa y se dejó incubar en el agitador a temperatura ambiente durante una hora.
- Se terminó la reacción mediante la adición de 25 μ l de tampón de TR-FRET (TRIS-HCl 50 mM, pH 9, NaCl 100 mM, BSA al 0,05% y Tween-20 al 0,5%) que contenía succinato 150 mM (inhibidor de producto; 50 mM final), estreptavidina-APC 75 nM (25 nM final) y VCB-Eu 7,5 nM (2,5 nM final). Se colocaron los reactivos de detección de TR-FRET en un agitador durante 1 hora para alcanzar el equilibrio de unión antes de leer en la plataforma Discovery (PerkinElmer). El europio se excita a 315 nm y fosforesce a 615nm con un gran desplazamiento de Stoke. APC, a su vez, emite a 655 nm tras la excitación a 615 nm. Se mide la señal de TR-FRET como la razón de la señal a 655 nm de APC dividida entre la señal de emisión a 615 nm de referencia del europio interno.
- Se determinó el POC (porcentaje de control) comparando la señal del sustrato peptídico hidroxilado en la reacción enzimática que contiene compuesto inhibidor con la de la enzima PHD2 con vehículo de DMSO solo (control HI) y sin enzima (control LO). Se calculó POC usando la fórmula: % de control (POC) = (cpd – LO promedio) / (HI promedio – LO promedio)* 100. Se ajustaron los datos (que consistían en POC y concentración de inhibidor en μ M) a una ecuación de 4 parámetros ($y = A + ((B-A) / (1 + ((x/C)^D)))$), en la que A es el valor de y mínimo (POC), B es el valor de y máximo (POC), C es la x (concentración de cpd) en el punto de inflexión y D es el factor de pendiente) usando un algoritmo de regresión no lineal de Levenburg-Marquardt.
- En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI_{50} de actividad inhibidora de HIF PHD de 40 μ M o menos. En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI_{50} de actividad inhibidora de HIF PHD de 10 μ M o menos y en realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención presentan un valor de CI_{50} de actividad inhibidora de HIP PHD de 5 μ M o menos.
- La siguiente tabla incluye valores de CI_{50} de PHD2 obtenidos usando los procedimientos expuestos en el presente documento para diversos compuestos de los ejemplos descritos en el presente documento.

Tabla de valores de CI_{50} de PHD2 de compuestos de los ejemplos

Ejemplo	^a CI_{50} de PHD2 (nM)
1	+++++
2	+++++
3	++++
4	+++++
5	+++++
6	+++++
7	+++++
8	++++
9	+++++
10	+++++
11	+++++
12	+++++
13	+++++
14	+++++
15	+++
16	++++
17	+++++
18	+++
19	++++
20	+++++
21	+++++
22	++++
23	+++
24	++
25	+++++
26	++++

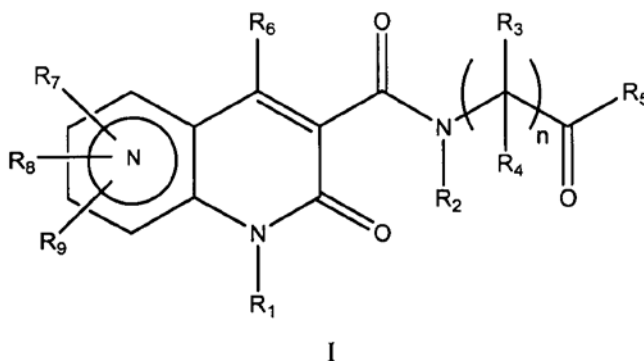
27	+++++
28	+++++
29	+++++
30	++++
31	+++++
32	++++
33	++++
34	+++++
35	++++
36	+++
37	+++
38	+++
39	++++
40	+++
41	++++
42	++++
43	+++
44	+++++
45	+++++
46	+++
47	+++++
48	+++++
49	+++
50	+++++
51	+++++
52	+++
53	+++++
54	++++
55	++++
56	++++
57	+++++
58	++++
59	++++
60	+++
61	+++++
62	+++++
63	+++++
64	++++
65	+++++
66	+++++
67	+++++
68	+++++
69	++++
70	++++
71	++++
72	++++
73	+++++
74	+++
75	+++++
76	++++
77	++++
78	+++++
79	+++++
80	+++
81	+++++
82	+++++
83	++++
84	+++
85	+++++
86	+++++
87	+++++
88	+++
89	++++

90	+++++
91	+++++
92	+++++
93	++++
94	+++++
95	+++
96	+++++
97	+++++
98	+++
99	+++++
100	+++++
101	+++++
102	++++
103	+++++
104	++++
105	+++++
106	+++++
107	++++
108	+++++
109	+++++
110	+++++
111	+++++
112	++++
113	+++++
114	++++
115	++++
116	+++++
117	+++++
118	+++++
119	+++++
120	+++++
121	++++
122	+++
123	+++++
124	+++
125	+++++
126	++++
127	+++++
128	+++++
129	+++++
130	+++++
131	+++++
132	++++
133	++
^a Intervalos de valores de Cl_{50} + $Cl_{50} > 1000 \text{ nM}$ ++ $500 \text{ nM} \leq Cl_{50} \leq 1000 \text{ nM}$ +++ $100 \text{ nM} \leq Cl_{50} \leq 500 \text{ nM}$ ++++ $50 \text{ nM} \leq Cl_{50} \leq 100 \text{ nM}$ +++++ $Cl_{50} < 50 \text{ nM}$	

Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan por el presente documento como referencia en el presente documento en su totalidad y para todos los fines como si se indicase individualmente que cada publicación o solicitud de patente individual se incorpora como referencia y como si cada referencia se expusiera completamente en su totalidad. Aunque la invención anterior se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad de comprensión, resultará fácilmente evidente para los expertos habituales en la técnica en vista de las enseñanzas de esta invención, que pueden hacerse a la misma determinados cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Al menos un compuesto de fórmula I:



una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un solvato del mismo y mezclas de cualquiera de los anteriores, en el que:

n es 1;

cada R_1 se elige independientemente de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido;

R_2 se elige de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido;

R_3 y R_4 se eligen independientemente de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido;

R_5 es OH;

R_6 es OH;

cada uno de R_7 , R_8 y R_9 se elige independientemente de H, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquino de 2 a 6 átomos de carbono, un alquino de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, $NR_{3a}R_{4a}$, $C(O)OH$, OR_{12a} , SR_{12a} , SO_2R_{12} , CN, NO_2 , halógeno, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, heteroarilalquilo en el que el grupo heteroarilo comprende desde 5 hasta 10 miembros en los que desde 1 hasta 3 son heteroátomos seleccionados de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heteroarilalquilo sustituido en el que el grupo heteroarilo comprende desde 5 hasta 10 miembros en los que desde 1 hasta 3 heteroátomos se seleccionan de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heterocicloalquilo en el que el grupo heterociclo comprende desde 3 hasta 10 miembros en los que uno o más son heteroátomos seleccionados de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un heterocicloalquilo sustituido en el que el grupo heterociclo comprende desde 3 hasta 10 miembros en los que uno o más son heteroátomos seleccionados de N, O o S y el alquilo es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo sustituido o -X- R_{11} , en el que:

R_{3a} y R_{4a} se eligen independientemente de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, o R_{3a} y R_{4a} pueden unirse juntos para formar un anillo de 3 a 6 miembros o un anillo de 3 a 6 miembros sustituido;

X se elige de -N(R_{10})-Y- o -Y-N(R_{10})-;

Y se elige de C(O), SO_2 , alquilenos, alquilenos sustituidos, alquilenos, alquilenos sustituidos, alquilenos o alquilenos sustituidos;

R_{10} se elige de H, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de

carbono sustituido,

R_{11} se elige de H, un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S o un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

R_{12} se elige de un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido o $NR_{3a}R_{4a}$; y

R_{12a} se elige de H, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, un alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido;

en el que un grupo sustituido se refiere a un grupo en el que se sustituyen independientemente uno o más átomos de hidrógeno por un sustituyente seleccionado de halógeno, $-R_{33}$, $-OH$, $-OR_{33}$, $-SR_{33}$, $-SH$ o $-C(O)OH$, en los que cada R_{33} y R_{34} se seleccionan independientemente de hidrógeno, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un arilo de 6 a 10 átomos de carbono o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

y en el que además es cierto al menos uno de los siguientes:

R_4 es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

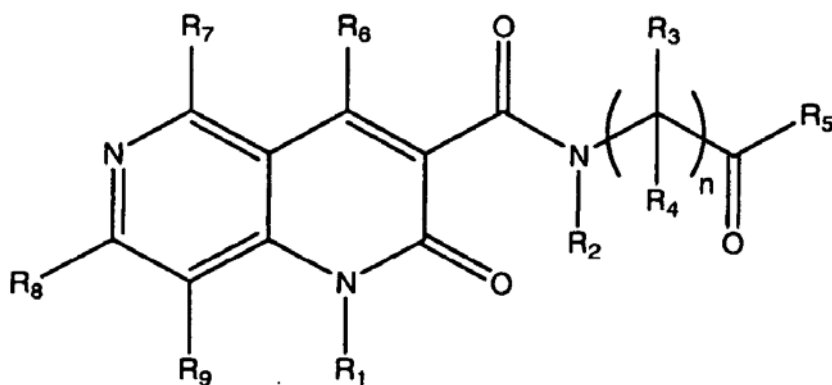
o

al menos uno de R_7 , R_8 y R_9 es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S o un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S; o

al menos uno de R_7 , R_8 y R_9 se elige independientemente de halógeno o un resto sustituido con al menos un halógeno;

o

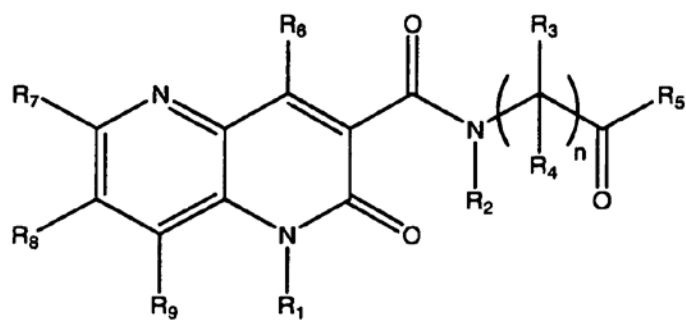
el compuesto de fórmula I tiene la fórmula IV



IV;

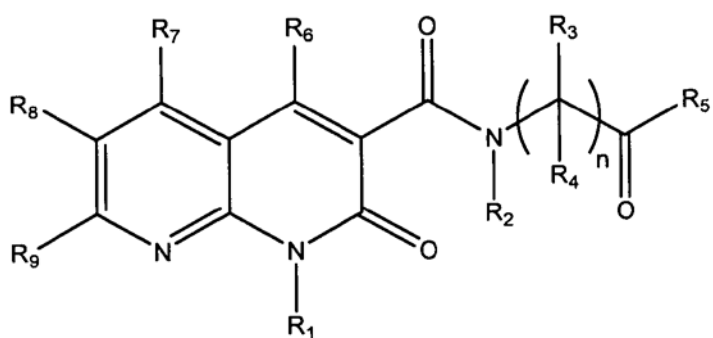
o

el compuesto de fórmula I tiene la fórmula V



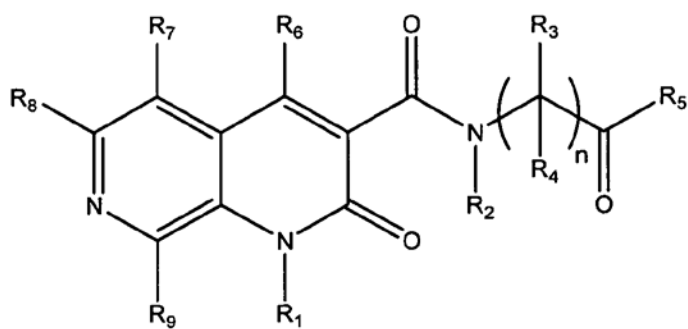
V.

2. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula II



II.

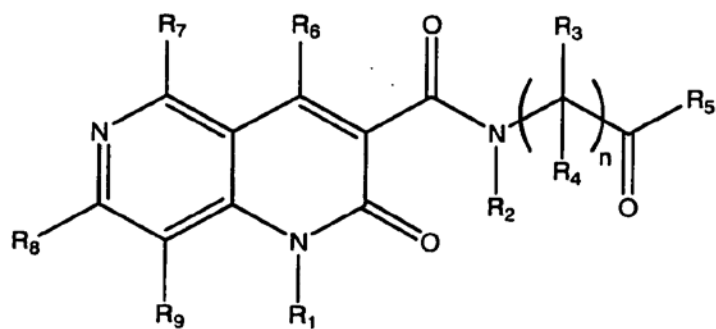
3. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula III



III.

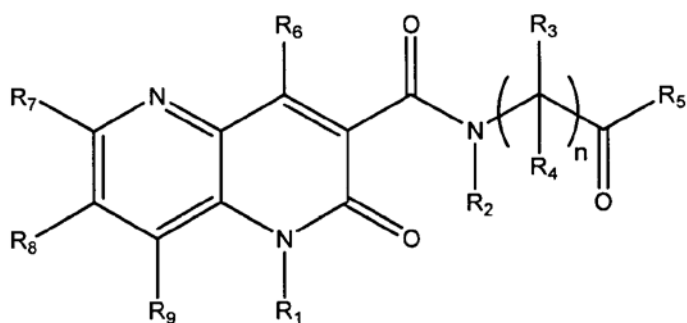
5

4. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula IV



IV.

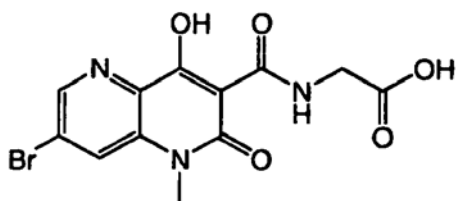
5. Al menos un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula V



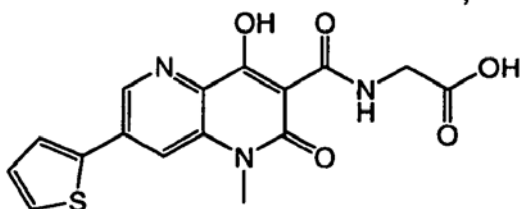
V.

- 5 6. Al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R₄ es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
7. Al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es H.
- 10 8. Al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es un arilo de 6 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S o un heterociclo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S.
9. Al menos un compuesto según la reivindicación 8, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S.
- 15 10. Al menos un compuesto según la reivindicación 8, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S.
11. Al menos un compuesto según la reivindicación 8, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es un grupo fenilo o fenilo sustituido.
- 20 12. Al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ se elige independientemente de halógeno o un resto sustituido con al menos un halógeno.
13. Al menos un compuesto según la reivindicación 12, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ es trifluorometilo.
- 25 14. Al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que al menos uno de R₇, R₈ y R₉ se elige independientemente de H, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido, un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido, un alquino de 2 a 6 átomos de carbono o un alquino de 2 a 6 átomos de carbono sustituido.
15. Composición farmacéutica, que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

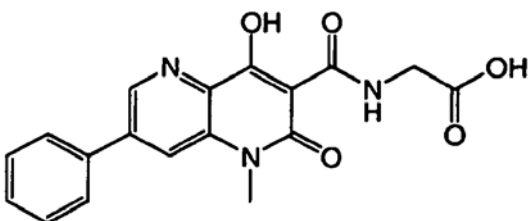
16. Uso de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno relacionado con hipoxia o isquemia.
17. Uso de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la preparación de un medicamento para tratar anemia.
- 5 18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con hipoxia o isquemia.
19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso en el tratamiento de anemia.
20. Compuesto seleccionado de



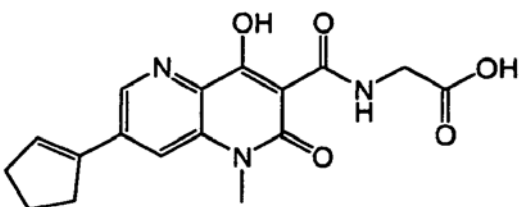
;



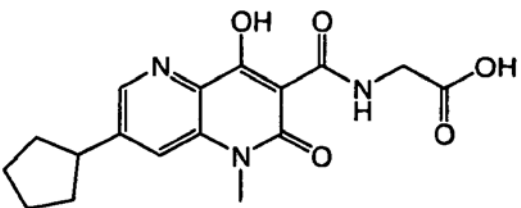
;



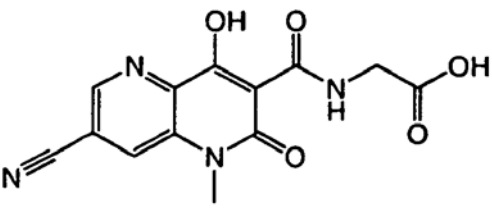
;



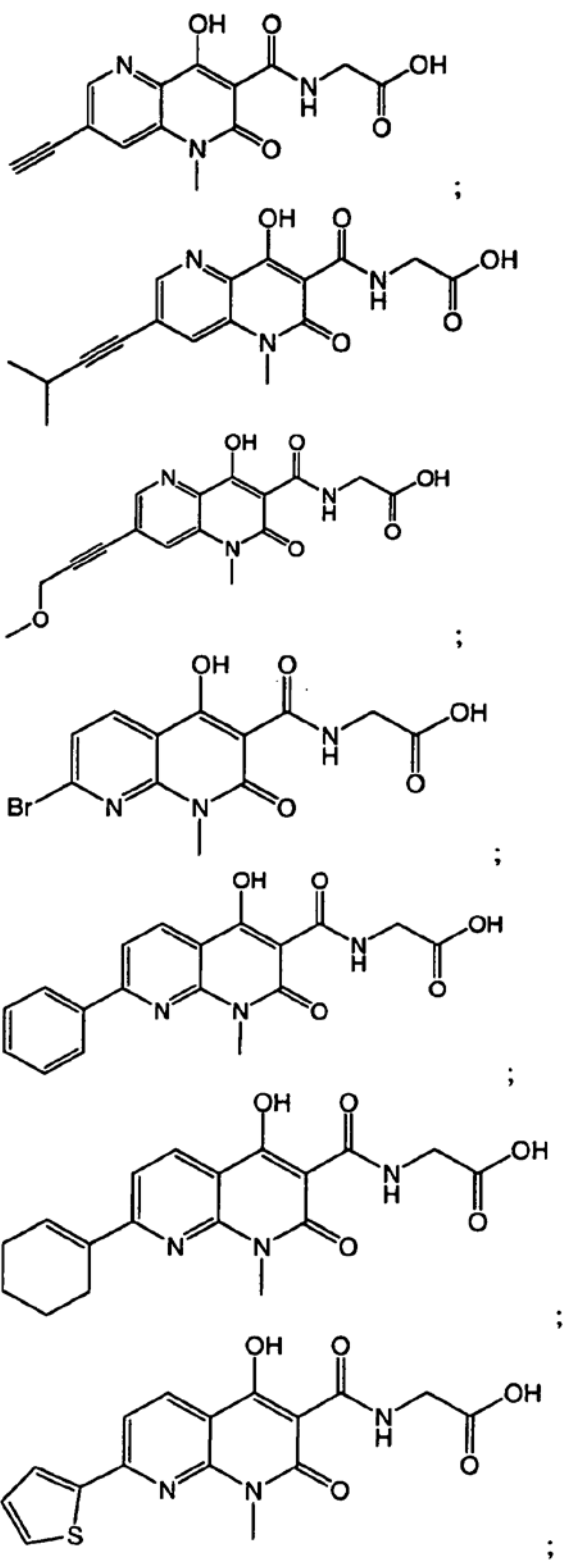
;

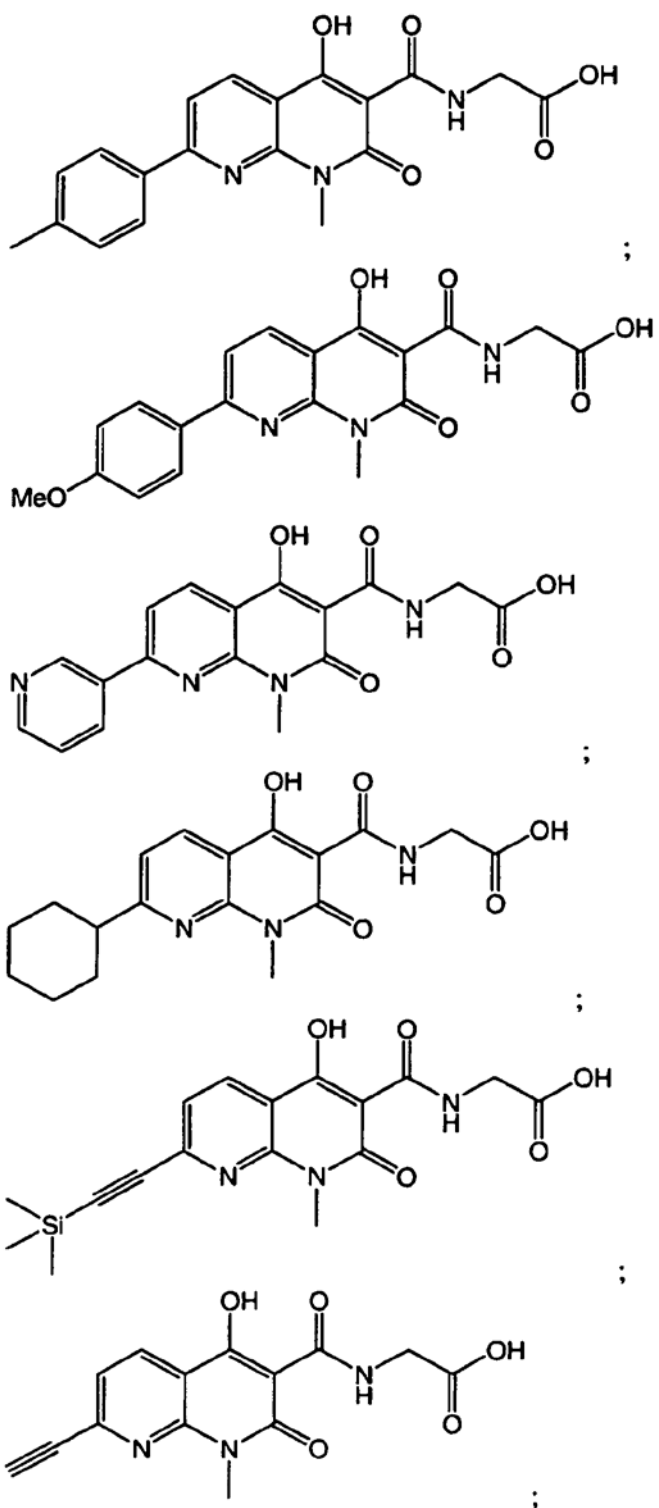


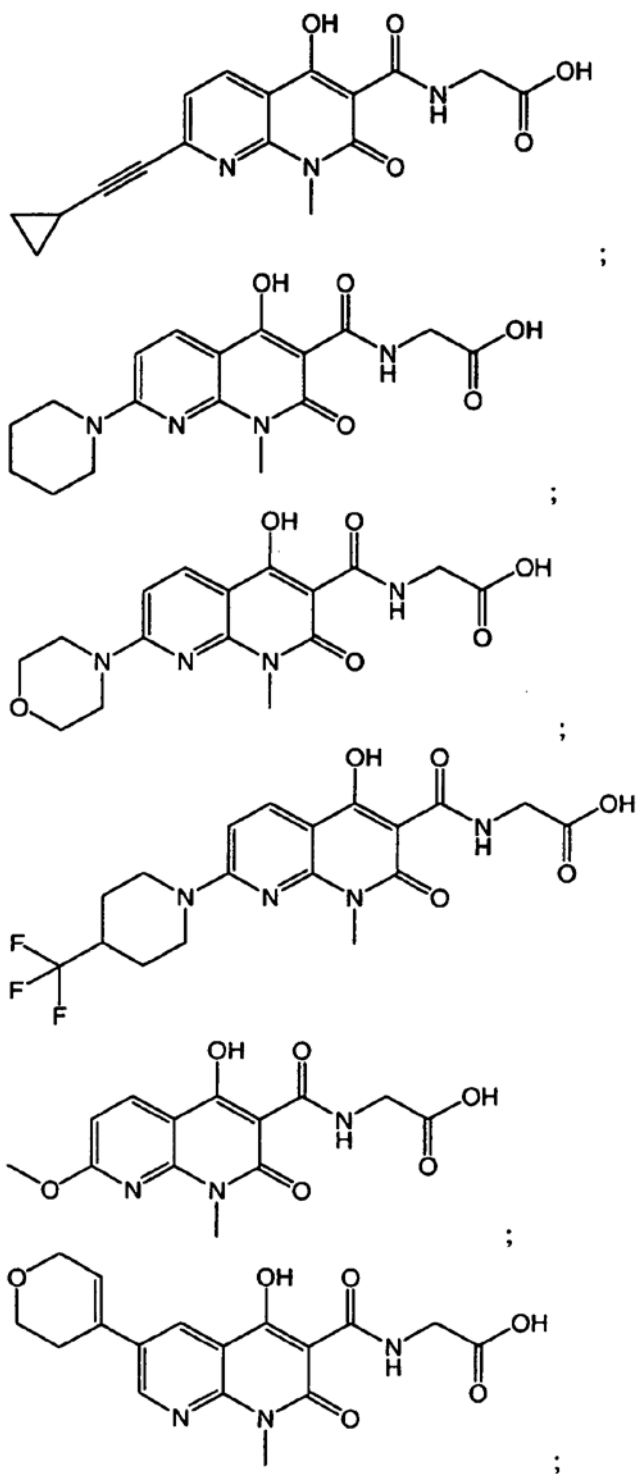
;

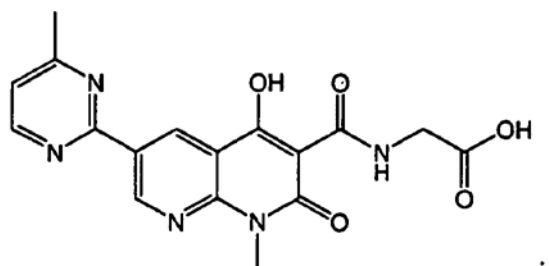


;

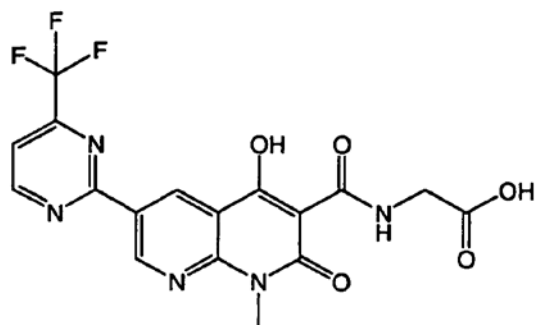




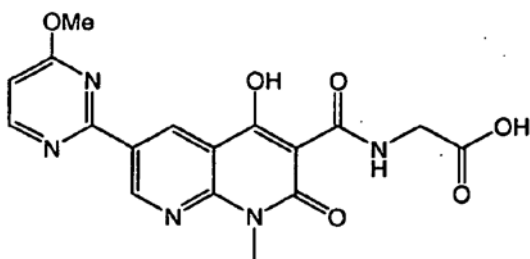




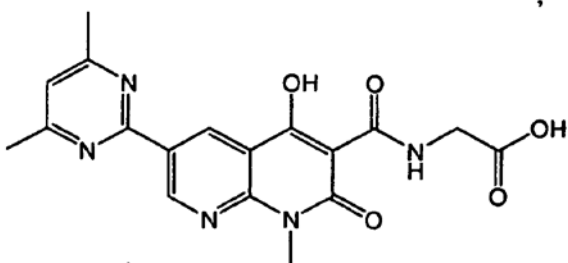
;



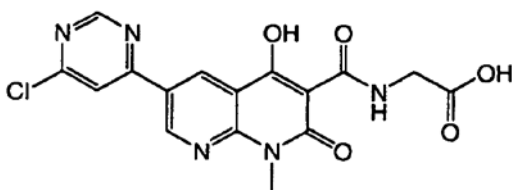
;



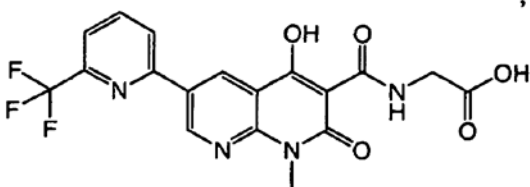
;



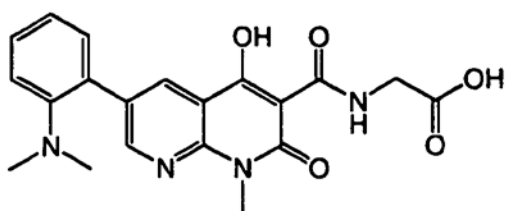
;



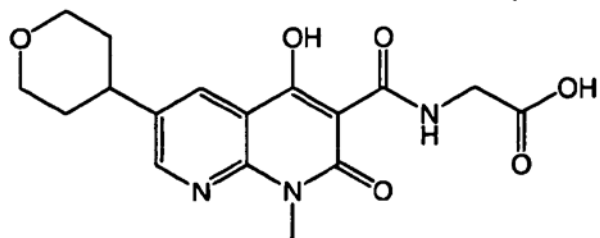
;



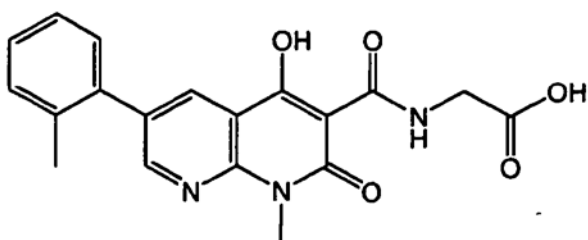
;



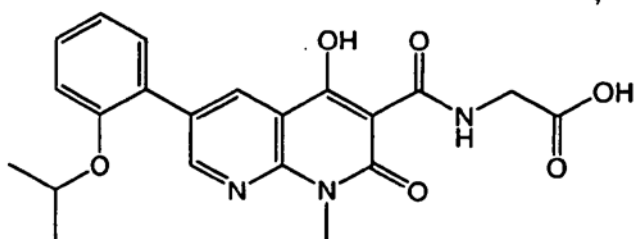
;



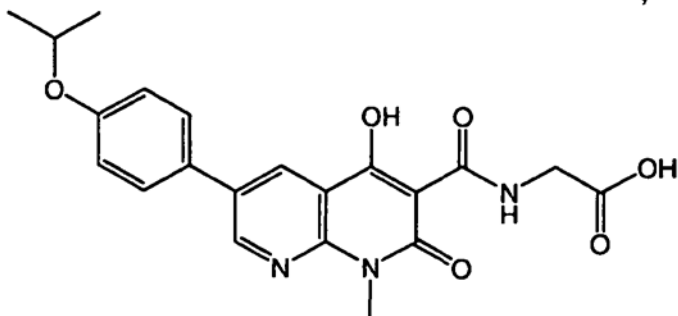
;



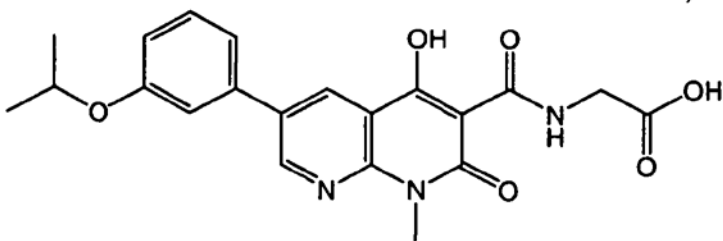
;



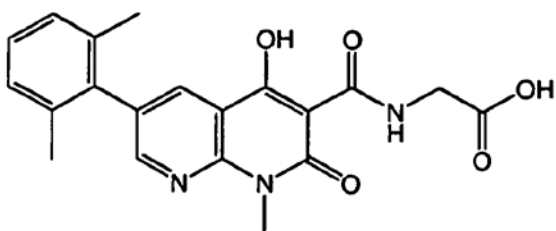
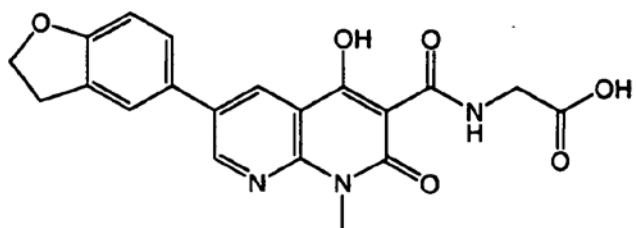
;



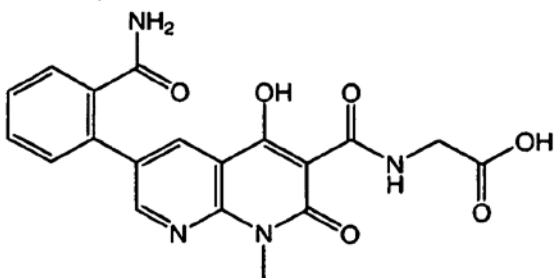
;



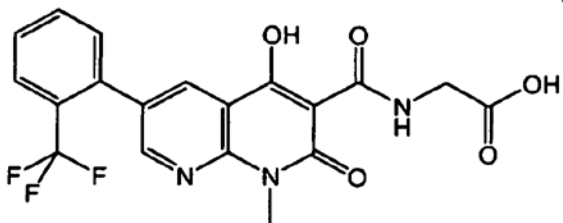
;



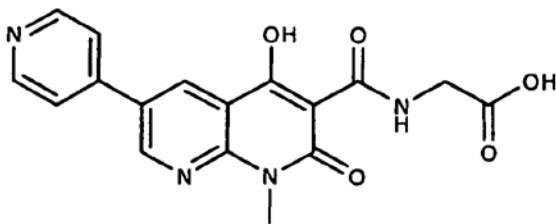
;



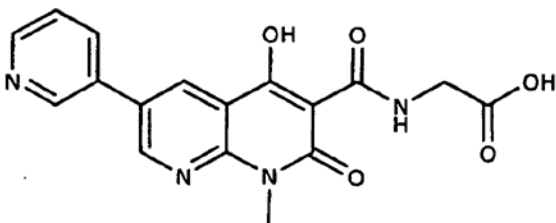
;



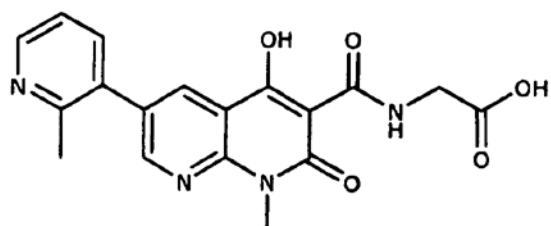
;



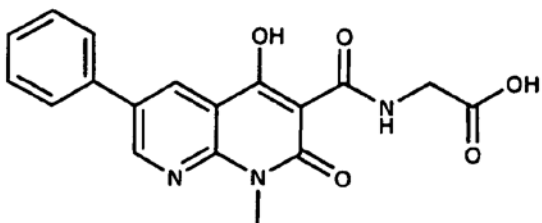
;



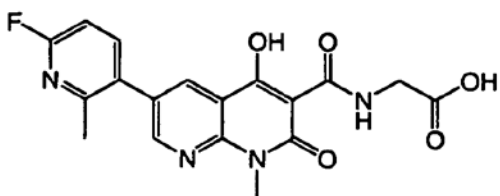
;



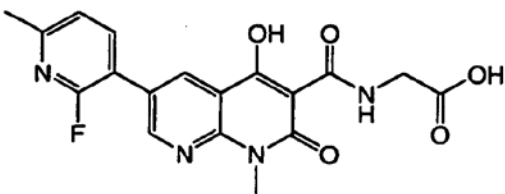
;



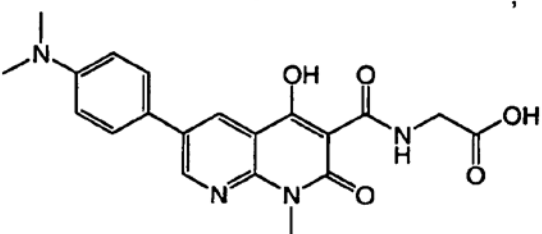
;



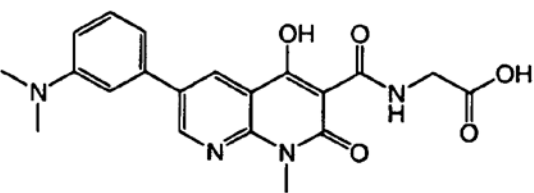
;



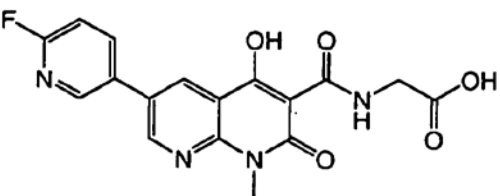
;



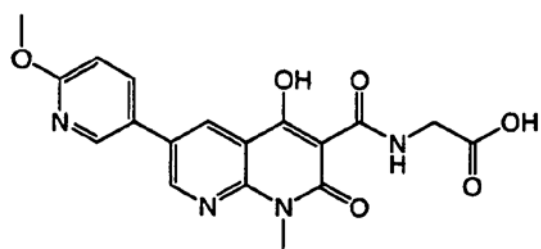
;



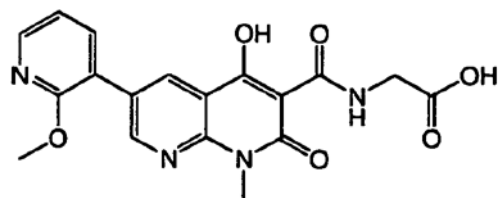
;



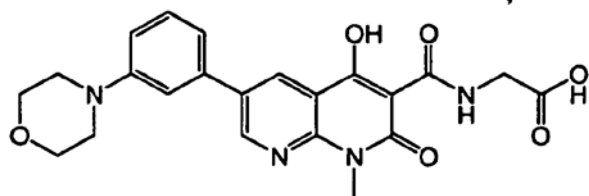
;



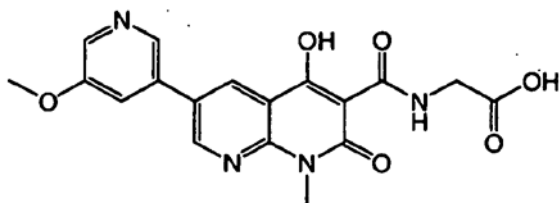
;



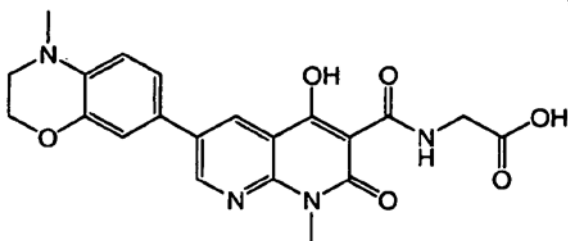
;



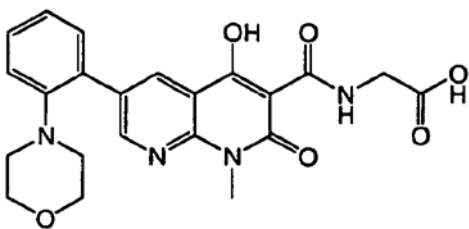
;



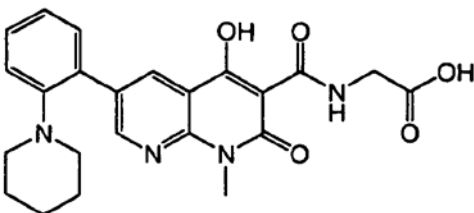
;



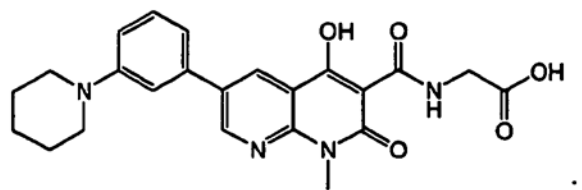
;



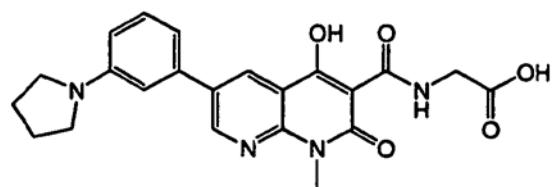
;



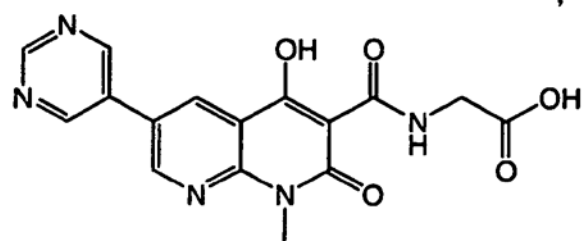
;



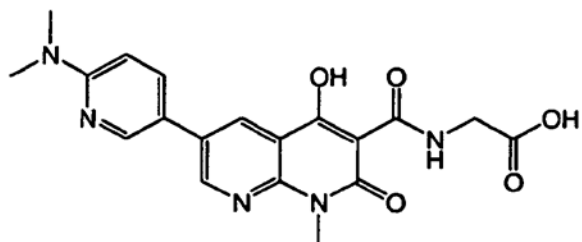
;



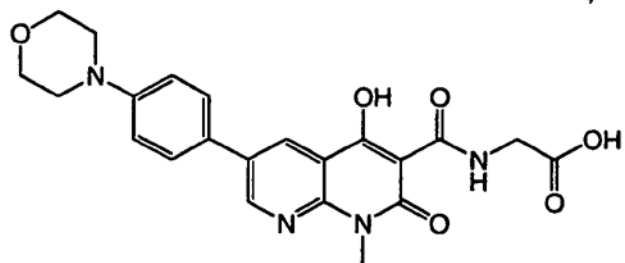
;



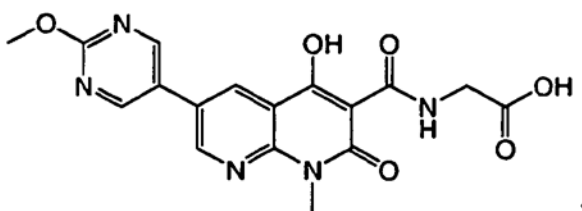
;



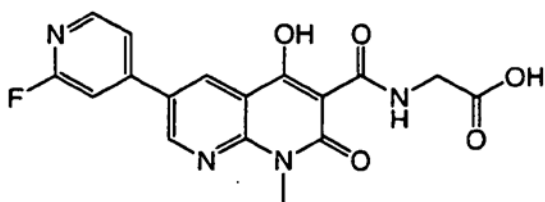
;



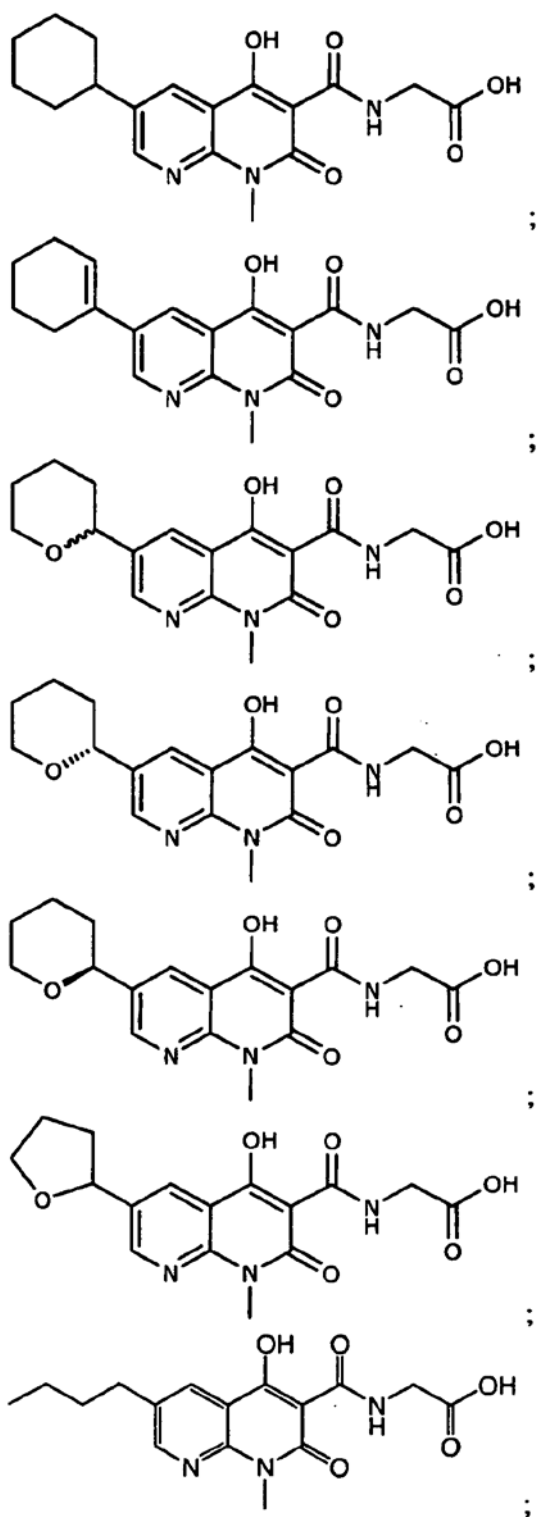
;

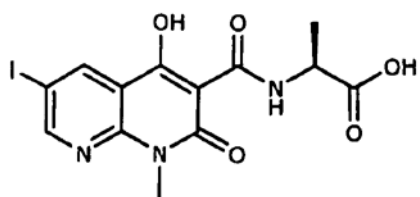


;

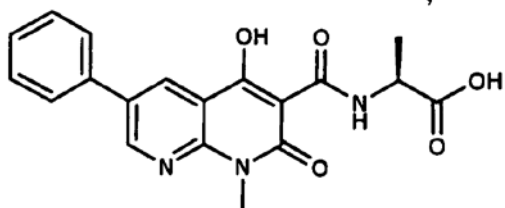


;

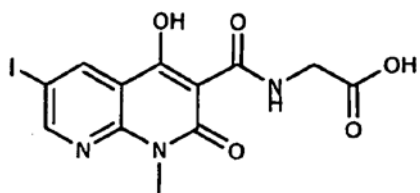




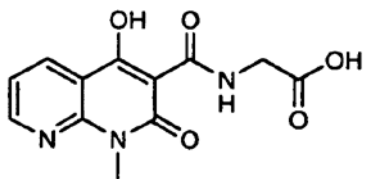
;



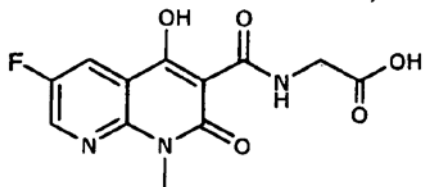
;



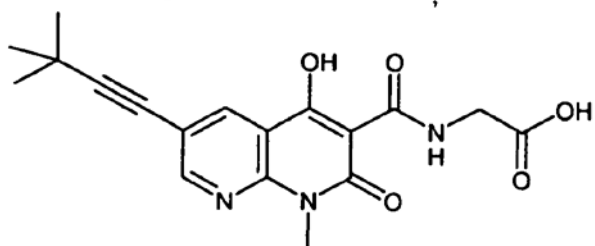
;



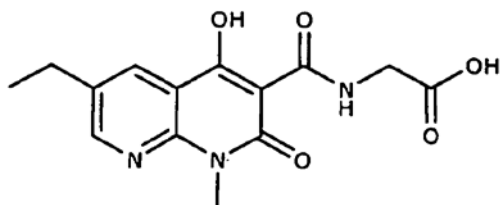
;



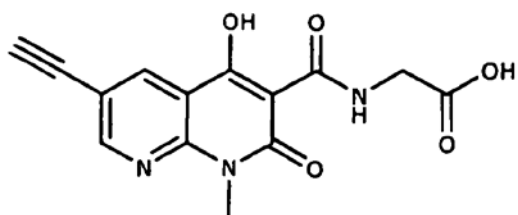
;



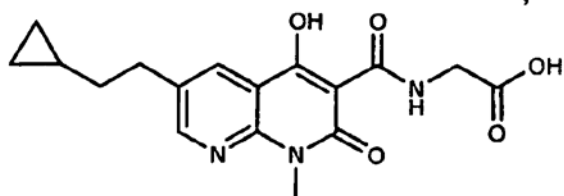
;



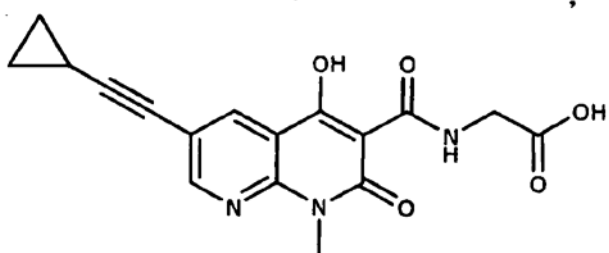
;



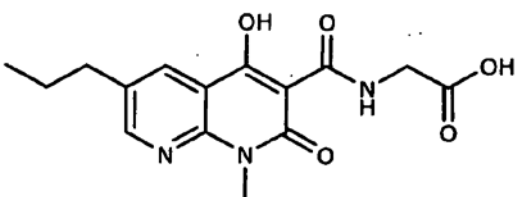
;



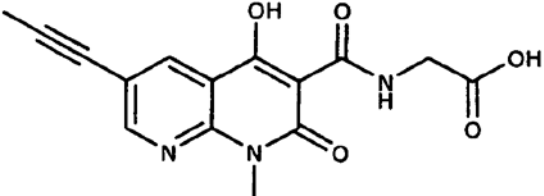
;



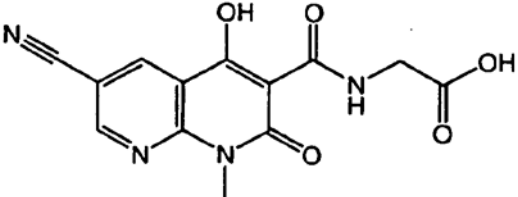
;



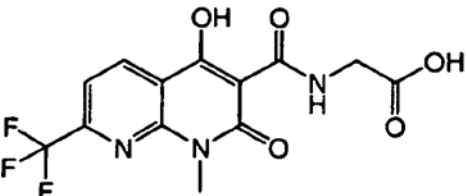
;



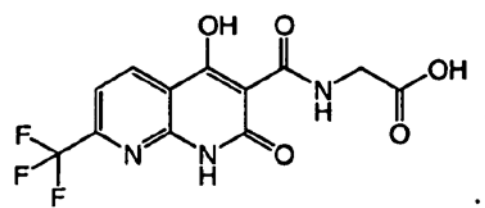
;



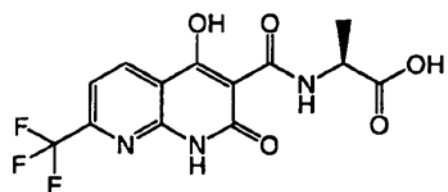
;



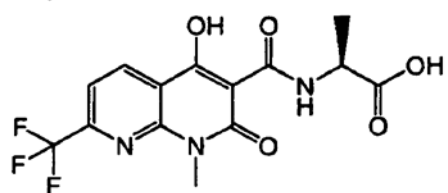
;



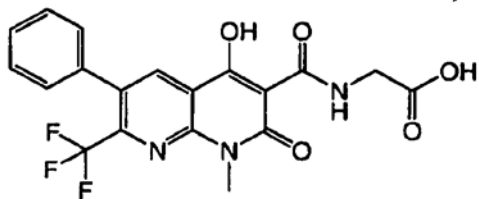
;



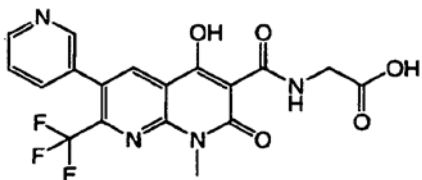
;



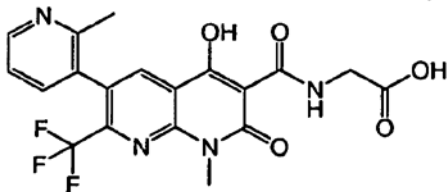
;



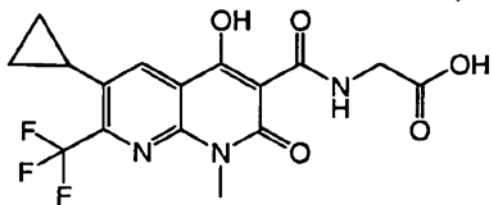
;



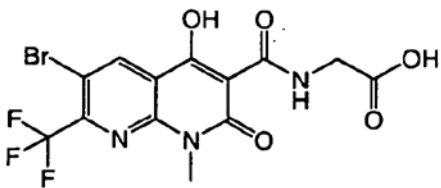
;



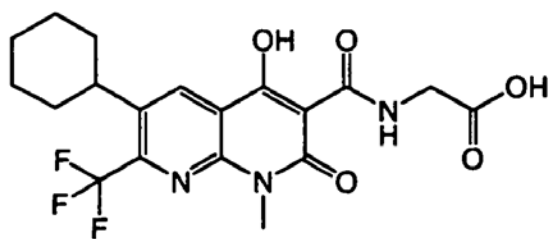
;



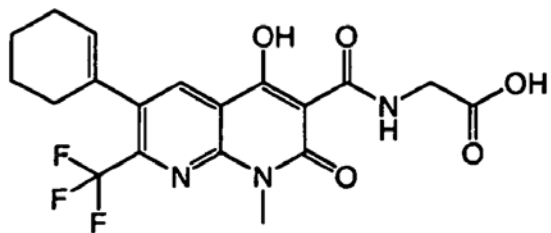
;



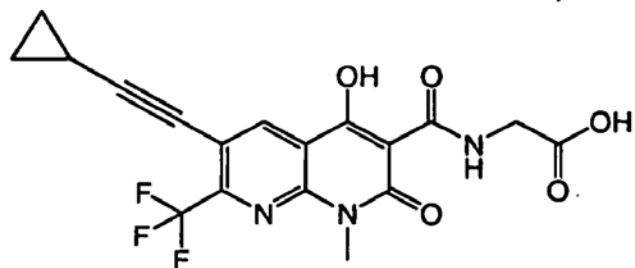
;



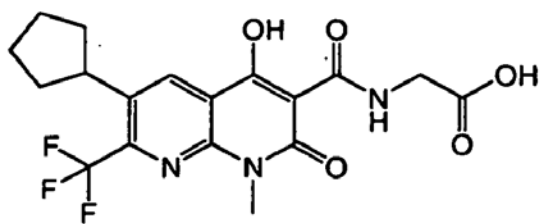
;



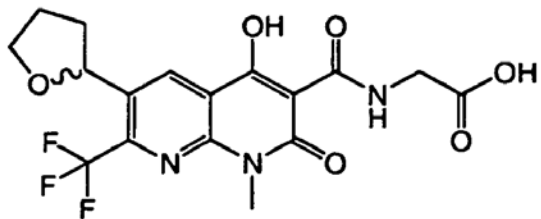
;



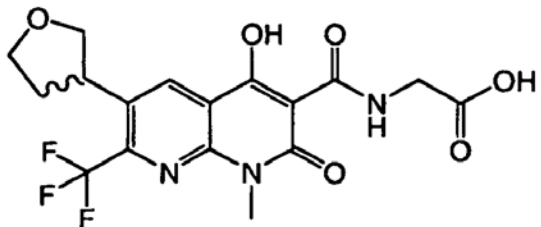
;



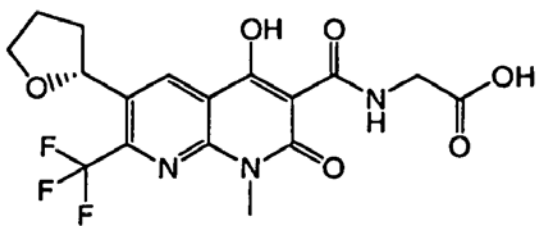
;



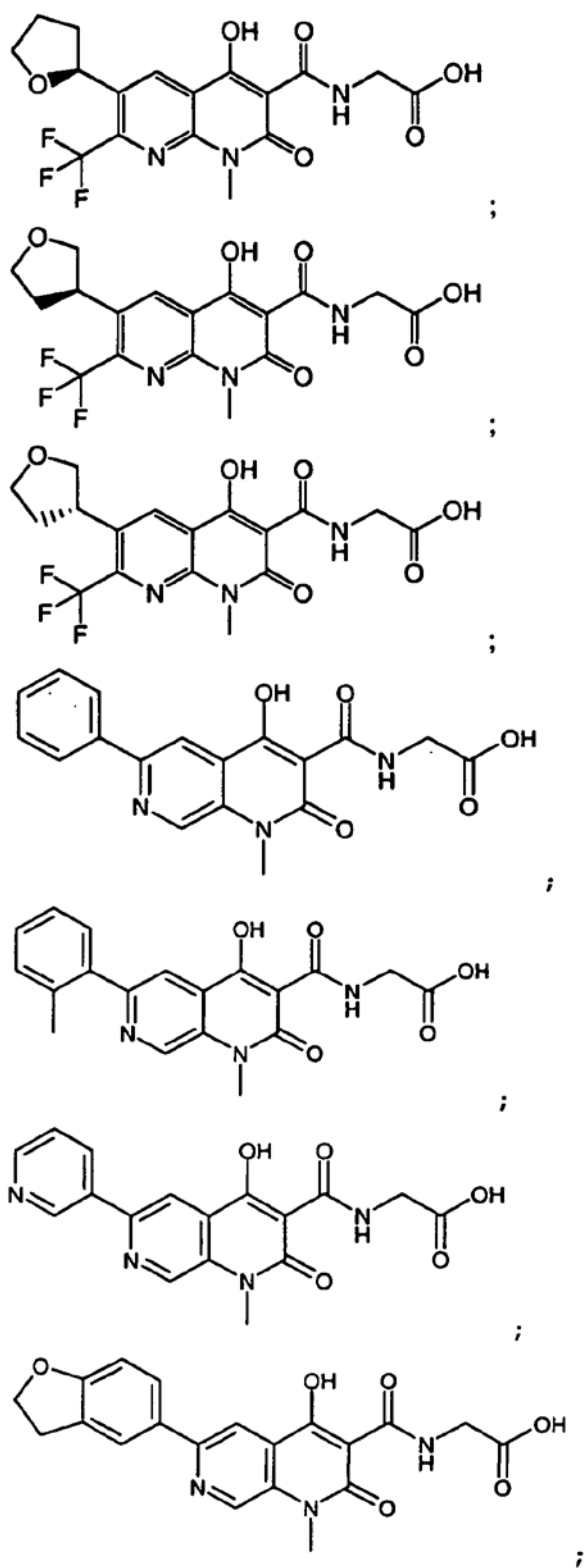
;

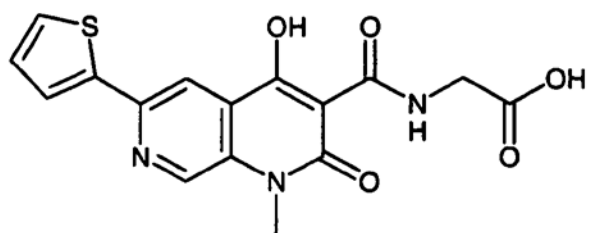


;

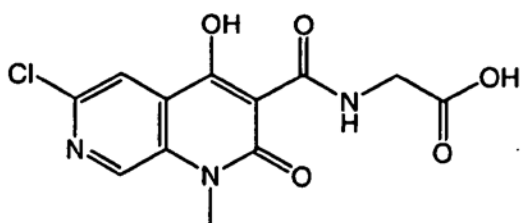
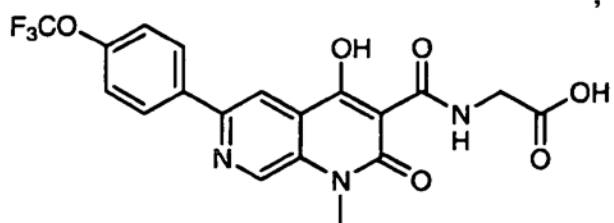


;

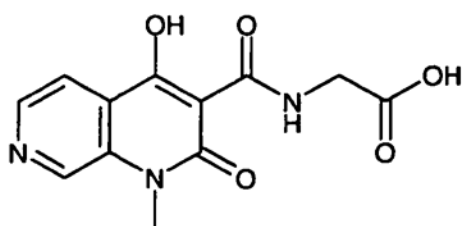




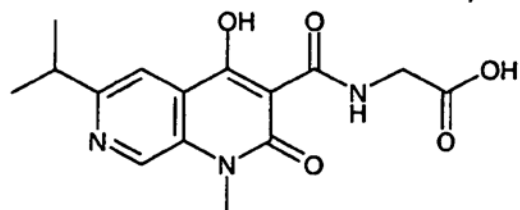
;



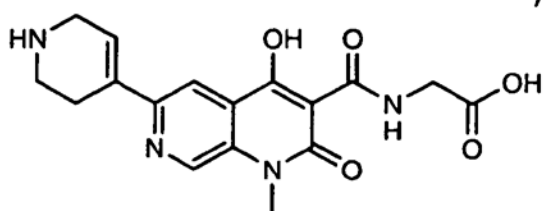
;



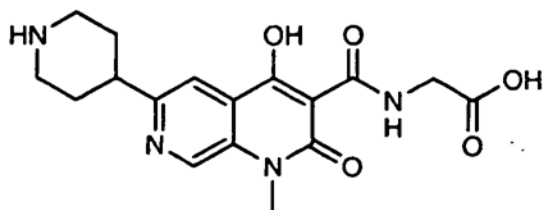
;



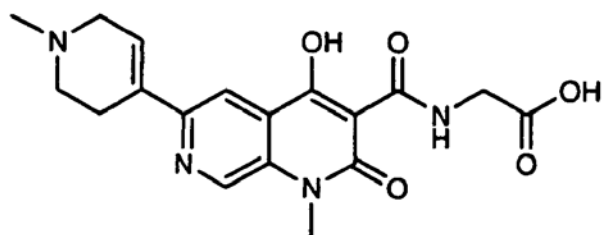
;



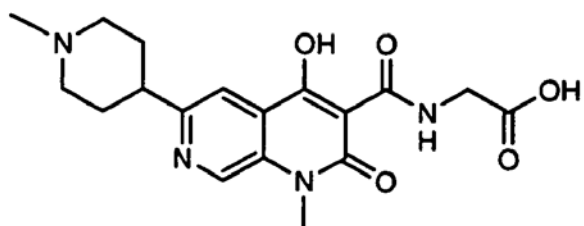
;



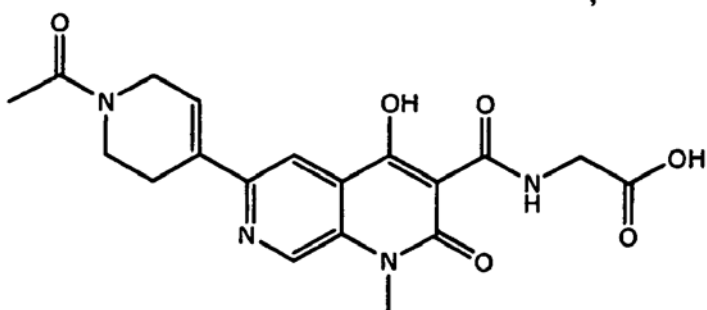
;



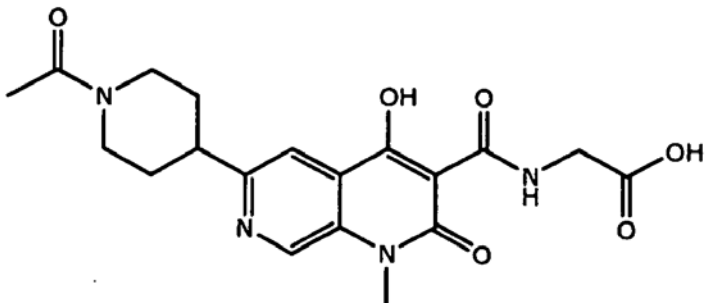
;



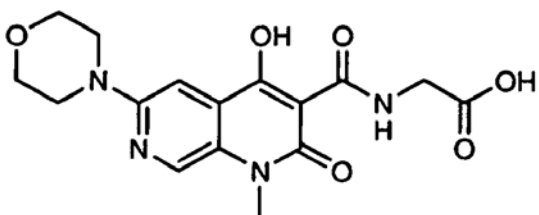
;



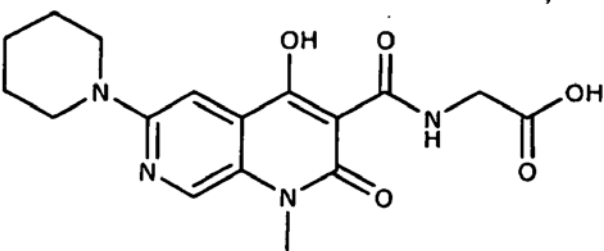
;



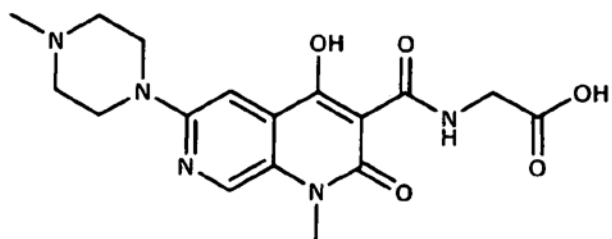
;



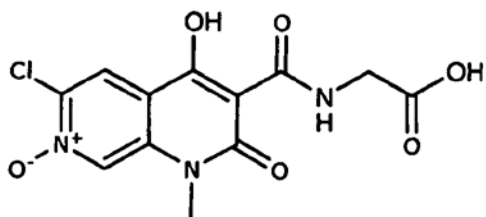
;



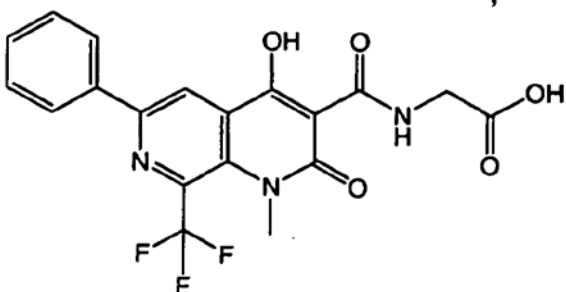
;



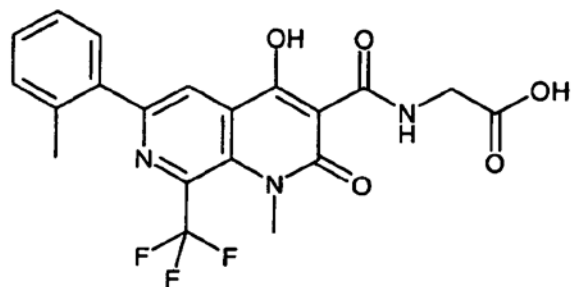
;



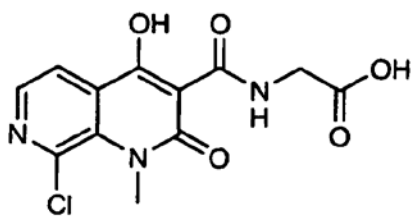
;



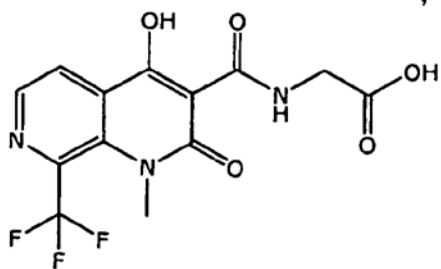
;



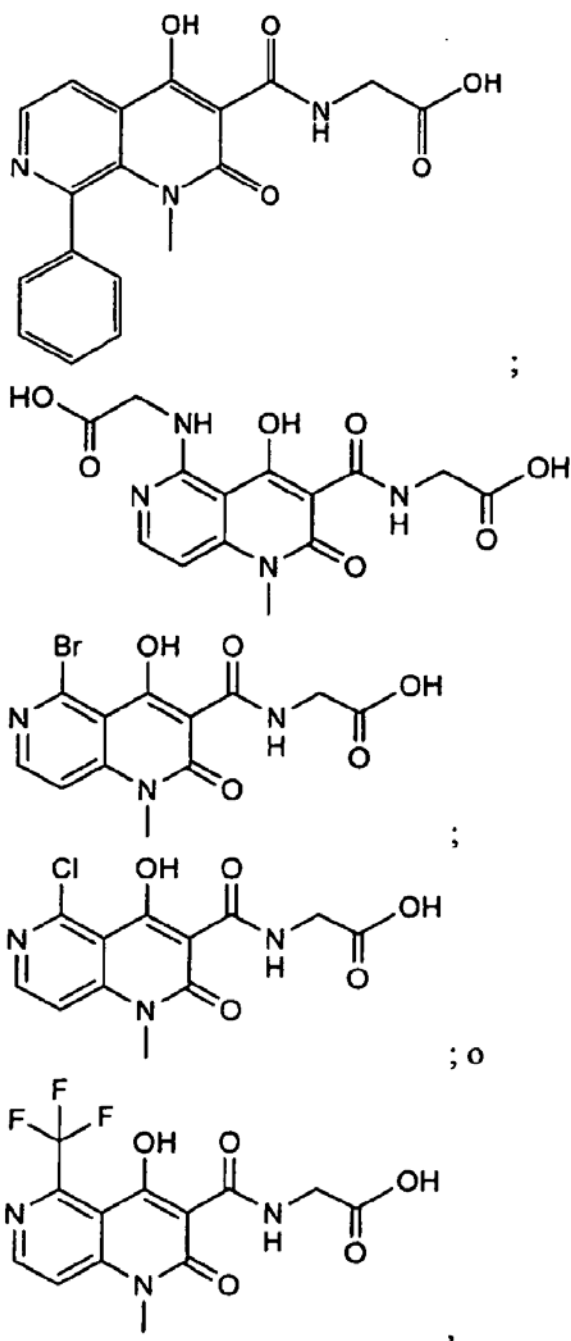
;



;



;



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. Composición farmacéutica, que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto según la reivindicación 20.
- 5 22. Compuesto según la reivindicación 20, para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con hipoxia o isquemia.
23. Compuesto según la reivindicación 20, para uso en el tratamiento de anemia.

FIG. 1

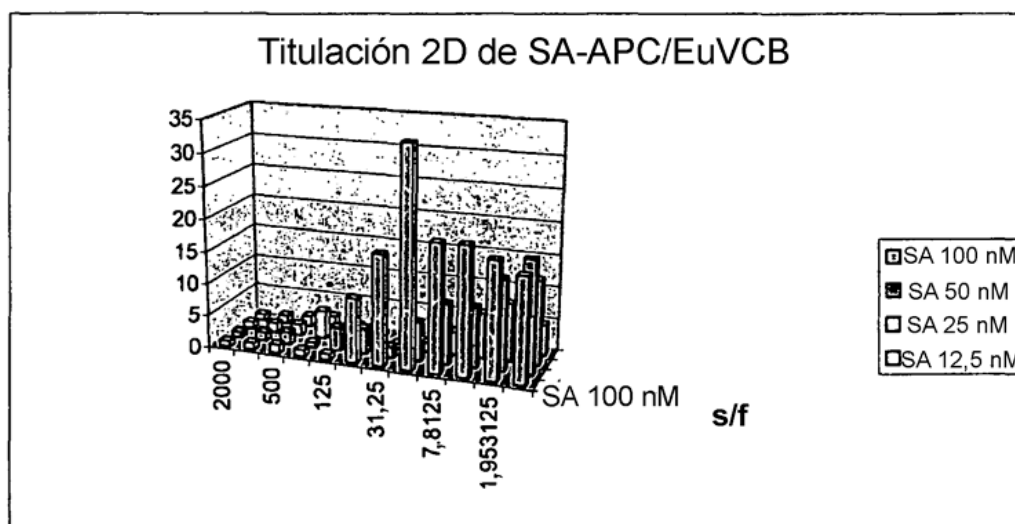


FIG. 2A

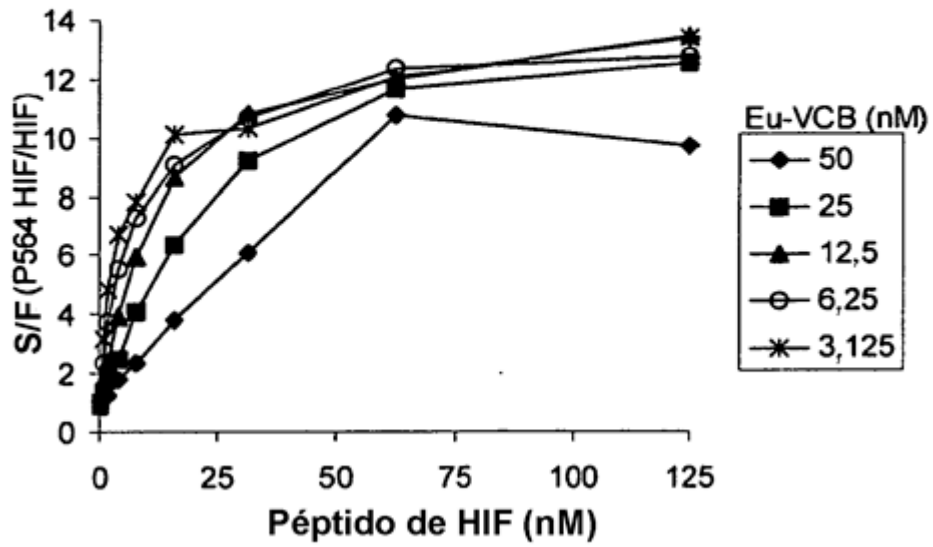


FIG 2B

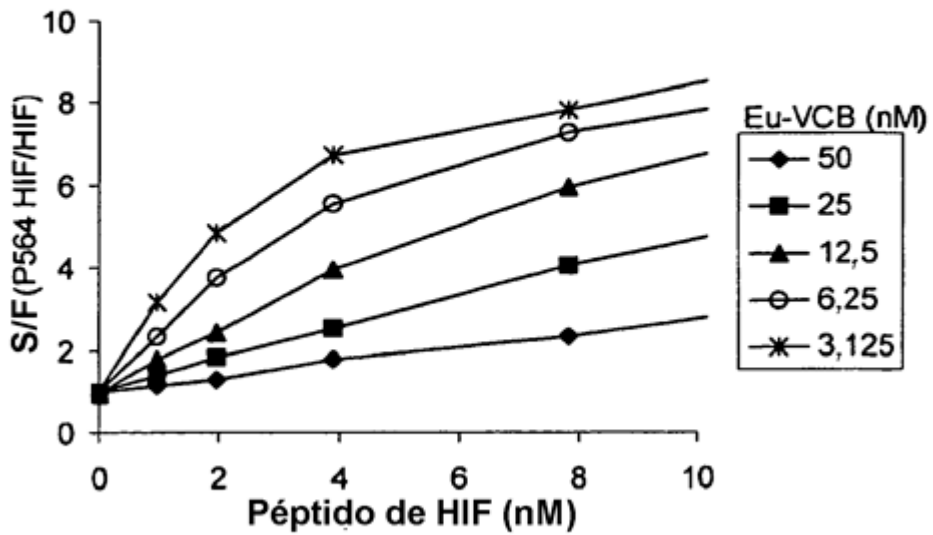


FIG. 3A

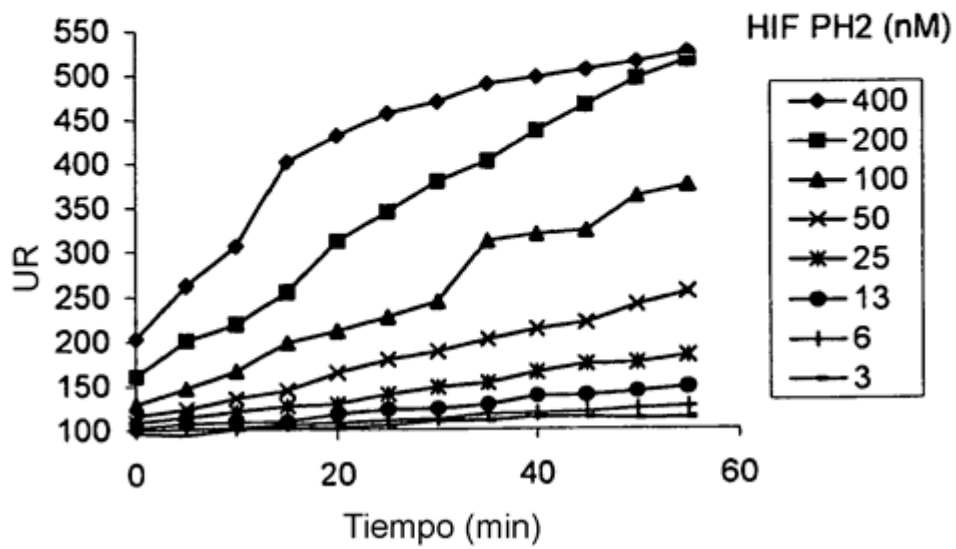


FIG. 3B

